

GRAU EN ÒPTICA I OPTOMETRIA

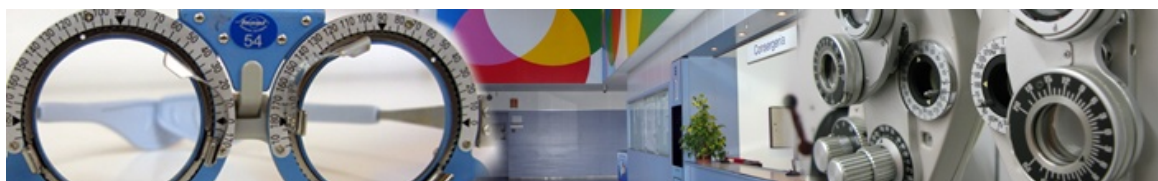
TREBALL FINAL DE GRAU

SISTEMAS PORTADORES DE FÁRMACOS OCULARES BASADOS EN NANOMATERIALES

NAHIR NOHELY MÉRIDA ANDIA

MARGARITA MORILLO CAZORLA
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA QUÍMICA

15/01/2018



GRAU EN ÒPTICA I OPTOMETRIA

El/s Sr./Srs..... **Margarita Morillo Cazorla...**, com a tutor/s i director/s del treball,

CERTIFICA/CERTIFIQUEN

Que el Sr./Sra.....Nahir Nohely Mérida Andia..... ha realitzat sota la seva supervisió el treball...**Sistemas portadores de fármacos oculares basados en nanomateriales** que es recull en aquesta memòria per optar al títol de grau en Òptica i Optometria.

I per a què consti, signo/em aquest certificat.

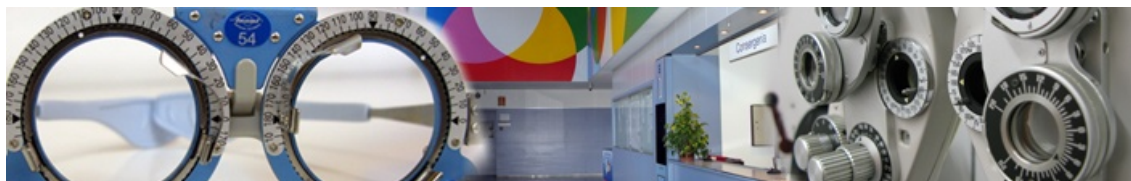
Sr/a

Sr/a

Director/a del TFM

Director/a del TFM

Terrassa,de.....de 20.....



GRAU EN OPTICA I OPTOMETRIA

SISTEMAS PORTADORES DE FARMACOS OCULARES BASADOS EN NANOMATERIALES

RESUMEN

En este trabajo se realiza la búsqueda bibliográfica acerca del uso de nanomateriales en la administración de fármacos oculares. Revisaremos la aplicación de los avances en las nuevas tecnologías en medicina y farmacia.

La **nanomedicina**, aplica los conocimientos de nanotecnología a procedimientos médicos. Un fármaco tiene que poseer propiedades fisicoquímicas que le permita atravesar barreras fisiológicas y ser estable.

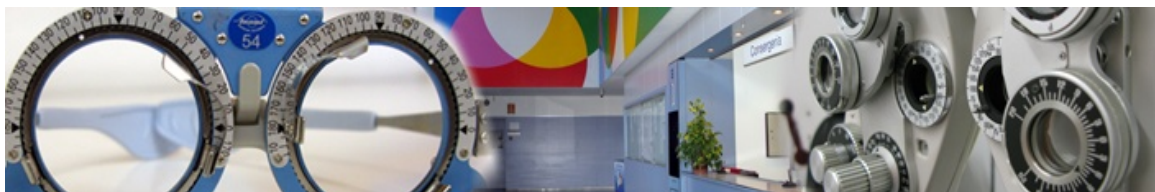
La vectorización de fármacos mediante la modificación de las características farmacocinéticas y de distribución de sus principios activos persigue mejorar el transporte, alcanzar la diana terapéutica para liberar el fármaco que contiene, con un menor número de dosis.

Los liposomas, micelas y nanopartículas poliméricas han sido ampliamente estudiados ya que poseen características adecuadas para la encapsulación de fármacos, genes y agentes de contraste. Los dendrímeros, nanotubos de carbono y las nanopartículas magnéticas, también han sido objeto de diferentes estudios.

Las nanoestructuras mencionadas, representan una vía para el diseño de los sistemas portadores de fármacos oculares. Las características que deben presentar estos sistemas son:

- Prolongar la acción del medicamento mediante la liberación sostenida del fármaco.
- Liberar el fármaco en un sitio específico para protegerlo o mejorar su absorción.
- Mejorar la pauta posológica buscando un administración más cómoda y la reducción de tomas/días en el intento de conseguir una dosis única.
- Disminuir o eliminar el riesgo de efectos no deseados (secundarios y tóxicos) de los medicamentos.

Palabras clave: nanomedicina, nanotecnología, nanomateriales, vectorización, fármacos, sistema portador.



GRAU EN ÒPTICA I OPTOMETRIA

SISTEMES PORTADORS DE FÀRMACS OCULARS BASATS EN NANOMATERIAIS

RESUM

En aquest treball es realitza la recerca bibliogràfica sobre l'ús de nanomaterials en l'administració de fàrmacs oculars. Comprovarem l'aplicació dels avenços en les noves tecnologies en medicina i farmàcia.

La **nanomedicina**, aplica els coneixements de nanotecnologia a procediments mèdics. Un fàrmac, ha de posseir propietats fisicoquímiques que li permeti travessar barreres fisiològiques i ser estable.

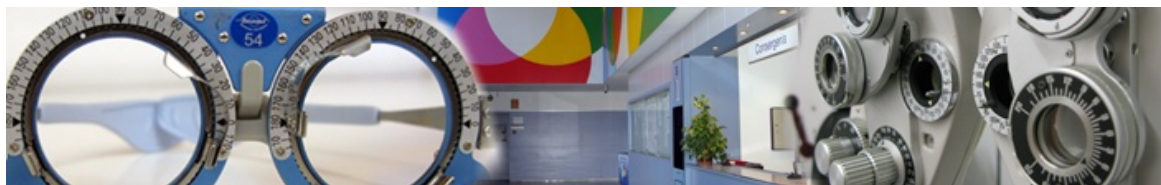
La vectorització de fàrmacs mitjançant la modificació de les característiques farmacocinètiques i de distribució dels seus principis actius persegueix millorar el transport, aconseguir la diana terapèutica per alliberar el fàrmac que conté, amb un menor nombre de dosis

Els liposomes, micel·les i nanopartícules polimèriques, han estat àmpliament estudiades ja que posseeixen característiques adequades per a l'encapsulació de fàrmacs, gens i agents de contrast. Els dendrímers, nanotubs de carboni les nanopartícules magnètiques, també han estat objecte de diferents estudis.

Les nanoestructures esmentades, representen fàrmacs oculars, basats en nanomaterials, han de presentar una sèrie de característiques:

- Prolongar l'acció del medicament mitjançant l'alliberament sostinguda del fàrmac.
- Alliberar el fàrmac en un lloc específic per protegir-lo millorant la seva absorció.
- Millorar la pauta posològica buscant un administració més còmoda i la reducció de preses en l'intent d'aconseguir una dosi única.
- Disminuir o eliminar el risc d'efectes no desitjats (secundaris i tòxics) dels medicaments.

Paraules clau: nanomedicina, nanotecnologia, nanomaterials, vectorització, fàrmacs, sistema portador.



GRAU EN OPTICA I OPTOMETRIA

OCULAR DRUG CARRIERS SYSTEMS BASED ON NANOMATERIALS

SUMMARY

In this work, the bibliographic search is made about the use of nanomaterials in the administration of ocular drugs. We will review the application of advances in new technologies in medicine and pharmacy.

Nanomedicine applies the knowledge medicine that applies the knowledge of nanotechnology to medical sciences and procedures.

A drug must have physicochemical properties that allow it to cross physiological barriers and be stable.

The vectorization of drugs through the modification of the pharmacokinetic characteristics and distribution of their active, reaching the therapeutic target to release the drug it contains, with a lower number of doses.

Liposomes, micelles and polymeric nanoparticles have been widely studied since they possess characteristics suitable for the encapsulation of drugs, genes and contrast agents. Dendrimers, carbon nanotubes and magnetic nanoparticles have also been subject of different studies.

These nanomaterials represent a way to design eye-catching systems. The characteristics that these systems must present are:

- Prolong the action of the drug through the sustained release of the drug.
- Release the drug to a specific place to protect it by improving its absorption.
- To improve the dosage regimen, seeking a more comfortable administration and the reduction of intakes by days in the attempt to achieve a single dose.
- Decrease or eliminate the risk of unwanted effects (secondary and toxic) effects of medication.

Keywords: nanomedicine, nanotechnology, nanomaterials, vectorization, drugs, carrier system

This work is a bibliographic compilation on ocular drug carrier systems based on nanomaterials. We will review the application of advances in new technologies in the evolution of medicine and pharmacy.

The work is divided into 3 parts. The first one tries to introduce us to the world of nanomedicine and to know the basic concepts of nanotechnology; on the other hand a small review of the routes of drug administration is made.

The second part deals with the classification of organic and inorganic nanostructures. The various ocular drug carrier systems based on non-nanometer materials and nanometric materials are also exposed.

And finally it will conclude with a review of its applications in eye pathologies such as; glaucoma, cataracts and DMA.

Nanomedicine is the branch of medicine that applies the knowledge of nanotechnology in the sciences and medical procedures.

When talking about nanomedicine, as a science that promises the development of nanometric systems that will create effective methods for the well-being of our organism, it is necessary to talk about nanotechnology, on which it is based.

The term nanotechnology was used for the first time in 1959 by the Nobel Prize in Physics Richard Feynman, when referring to the possibilities of nanoscience in the famous speech: "There's Plenty of Room at the Bottom". background). 1 nm is one billionth of a meter and therefore 10^{-9} m.

Nanotechnology provides a variety of nano-scale tools for medicine, which has revolutionized the field of drug administration. Decades ago, around 1980, the first drug administration's were made using liposomes and nanoparticles. In the last 30 years there has been a huge development on cellular and molecular biology allowing us to obtain a better knowledge of nanometric systems. This would greatly help the evolution of drugs, whose structure began with simple molecules moving to complex macromolecules. But in a short time, solubility problems appeared and the difficulty to reach a good physical bioavailability. A drug must have physicochemical properties that allow it to cross physiological barriers and remain stable. The physiological, biochemical and pharmaceutical barriers must be taken into account in order to obtain a good release of drugs in the body. In order to move forward, the available materials must be known, as well as their properties, structure and active principles.

Topical ocular drug administration presented a great problem, due to its rapid and extensive loss caused by drainage and tear exchange. The systemic route (oral or parenteral) presents a difficult access to the intraocular tissues, to the aqueous and vitreous humor, due to its internal and external barriers, preventing the drug from reaching the extravascular space of the retina and the vitreous.

With the intravitreal injection, the release of the drugs is focused, but as a counterpart, the intraocular pressure increases.



The incorporation of drugs in nanoparticles has several advantages to overcome the limitations of conventional ocular drug administration systems (eye drops).

On the other hand, by means of the periocular route it is possible to avoid the damages, but not without first reducing the bioavailability of the drugs.

Once these pathways have been discarded, the subconjunctival administration of nanoparticles is tested.

With the advance of nanotechnology, nanomaterials appeared. The nanomaterials represented a great bet, since it was considered the solution for the sustained delivery of drugs, once the diffusion of barriers was overcome.

These are materials that carry colloidal drugs. They are classified according to their organic or inorganic nature; they are formed by polymers, repetitive structures, lipid bilayers or by metals and inert materials, respectively.

Likewise, polymeric nanoparticles present a series of fundamental characteristics for their application as an ocular drug carrier system: they must be able to release the drug in a controlled manner, be biocompatible, have a low rate of degradation and not generate toxic residues.

In the second part, nanomaterials are classified into organic nanostructures, among which are polymeric nanoparticles, micellar nanoparticles, liposomes and dendrimers and on the other hand are inorganic nanostructures, composed of: carbon nanotubes, nanodiamonds (NDs), gold nanoparticles (AuNPs), mesoporous silica nanoparticles (MSNs) and magnetic nanoparticles of metals and iron oxides (NPMs).

The polymeric nanoparticles present a series of favorable characteristics for their application in the transport of drugs: they must be capable of releasing in a controlled manner and without generating toxic residues. They are divided into two types: nanocapsules are those that contain the drug enclosed in a polymer layer, unlike the nanosphere, where the drug is distributed or absorbed on the surface. Within the nanospheres the study has been carried out with different polymers, such as PLGA (lactic acid and glycolic acid copolymer), which has a good biocompatibility and allows the controlled release of drugs. Likewise, PEG (polyethylene glycol), a hydrophilic polymer with excellent biocompatibility.

The micellar nanoparticles are colloidal particles. Their main characteristic is the protection afforded to drugs by their hydrophobic nucleus, in which they can solubilize water-insoluble drugs.

There are small vesicles composed of amphiphilic phospholipids and cholesterol, called liposomes. They are biocompatible and non-toxic nanoparticles. Their application in biomedicine focuses on the delivery of pharmaceutical agents and has been used as gene therapy devices.

Both polymeric nanoparticles, such as liposomes and micelles, have been widely studied since they have the most suitable characteristics for the encapsulation of drugs, genes and contrast agents. On the one hand, liposomes allow to improve the bioavailability of ocular drugs and provide prolonged administration, but have a relatively high cost and are rapidly eliminated from the blood by the cells.



Dendrimers represent a new class of nanoparticles that have a hyperbranched structure around a central core. They have been used in the transport of drugs and in gene therapy. The capacity they have and their surface, gives them various properties and functionalities, such as:

- Increase of the time of permanence in blood of the nanosystem,
- Offer specific recognition and binding of tissues or target cells by means of specific ligands: monoclonal antibodies.
- Make possible the release of the drug taking into account different physiological or pathological characteristics such as pH and temperature.
- They allow penetration into the interior of the cell allowing the drug to be protected from degradation when the therapeutic target is located inside the cells.

Among the inorganic nanostructures, there are carbon nanotubes. They are used in the encapsulation of medicines, since they do not modify their physic pathological characteristics and because they are resistant to degradation. In spite of this, it is important to control the levels of toxicity in the organism. [Annexed. Article 1]

The nanodiamonds, are formed by carbon nanoparticles and with the properties of the diamond, conferring a high purity, rigidity and strength. Its main focus is to improve the administration of anti-carcinogenic drugs.

Mesoporous silica nanoparticles are ideal for their application in medicine. They present a large specific surface as well as a stable structure. On the contrary, it is not biodegradable nanoparticles. Currently they do have good characteristics to facilitate controlled release but not a form of drug transport.

The magnetic nanoparticles of metals have a size comprised between 10 and 100 nm, which allows them to interact at cellular, subcellular and even molecular levels. They are formed by magnetic elements such as: iron, cobalt nickel and their oxides. The iron oxide nanoparticles are formed by a core of iron oxide, mainly Magnetite (Fe_3O_4).

It's efficiency in the field of diagnosis, using magnetic resonance imaging (MRI).

The nanoparticles have generated great interest in the medical community, represent a new form of biosensors and supply of medicines.

In short, by studying the various components of an ideal drug delivery system, it is demonstrated that the use of a controlled release of a drug system can improve the bioavailability of drugs, reduce the dose and frequency of , dosing, improve the retention time and reduce the side effects of the drugs

The search for this new ideal system appears from the need to solve the lack of conventional systems, [eg Ocuser, Suñé Negre, Dr. Jose Mº, "Faculty of Pharmacy of the University of Barcelona"]. Due to its physical and chemical properties, many drugs exert their pharmacological action for a short time, requiring the administration of numerous doses, but first of all it is intended to overcome the barrier of reaching the damaged region.

The nanosystems can be obtained by various procedures such as: high pressure homogenization, microemulsions, or emulsifications, and can then be administered orally or intravenously, being a system based on solid lipids capable of crossing the blood-brain barrier.



Despite the advances made, it is intended to improve biocompatibility and get the drug reaches the organs and tissues or diseased cells, ways to vectorize transport are sought. The polymers of PLGA, PVA present a good biocompatibility, being able to protect the DNA from degradation and allowing to carry out a sustained release of the drug.

In order to cover a large part of all the information found, a classification of these systems has been made. On the one hand, there are systems that carry non-nanometric eye drugs. This subsection consists of conventional systems, eye drops and ointments, administered by the eye. In spite of presenting a good stability and bioavailability, we are faced with problems of ocular absorption and the inevitable loss of the administered dose, which makes necessary repeated instillations throughout the day.

The bioadhesive films aim to improve the bioavailability of the drug by means of a double mechanism: on the one hand increased the time of permanence in the administration site on the other hand giving rise to a sustained release. There are different systems based on bio-adhesion: tablets, gels, etc. Another system with a similar purpose, are the hydrogels.

Regarding the ocular drug carrier systems based on anemometric materials. We found a device, called "The smart pill" that consists of an empty shell of calcium carbonate, its main function is focused delivery by nanoparticles.

Another system is based on the incorporation of cyclodextrins in polymeric drug delivery systems. Cyclodextrins are oligosaccharides capable of increasing the solubility of insoluble drugs, thus favoring their bioavailability or the inhibition of degradation by hydrolysis.

Another form of vehiculation of eye drugs, is based on the polymeric coating of a drug, which will lengthen the useful life and protect it from the outside. The most relevant polymer is Polyethylene glycol (PEG), which allows a reduction in toxicity, as well as the reduction of the uptake of particles by macrophages.

Finally and to conclude, there are systems based on the encapsulation of the drug in liposomes, which protects it against the agglomeration of nanoparticles, thus preventing its dispersion.

In the third section we review the presence of nanometric systems in applications in three ocular pathologies: glaucoma, cataract and Age-related macular degeneration (DMA). Both glaucoma and cataracts are the main causes of irreversible blindness at present.

Instillation by subconjunctival injection of nanoparticles carrying Latanoprost Liposomal, it is a treatment for the control of IOP in glaucoma.

The cataract originates due to the loss of transparency of the lens. Its main treatment is surgery through which the lens is removed and an intraocular lens is inserted. But all this means that the eye is susceptible to other complications, to which nanotechnology aims to cope.

The nanoparticles of dendrimers, form a hydrogel drug, this drug was created for administration after cataract surgery, the adhesives contained in the hydrogel adhere to the entire wound area, creating a suture that allows cell growth and tissue regeneration.



Last but not least, there is macular degeneration associated with age. It is a chronic disease. It is classified into 2 types, dry DMAE and wet DMAE. In the dry AMD, the appearance of druses is observed, which is treated with a better diet, however in the wet AMD, the formation of new abnormal blood vessels (Angiogenesis) is observed, its treatment consists of the Anti-VEGF therapy, which will allow neovascular regression by blocking VEGF (vascular proliferation factor)

Among the various drugs marketed, special mention is made of Lucentis (Ranibizumab) and Eylea (Aflibercept), which are drugs used to block these VEGF receptors.

Although the introduction of nanotechnology has represented a huge advance in the acquisition of ocular drug delivery systems, much remains to be researched and refined.



Agradecimientos

Quisiera agradecer enormemente a mi tutora, por su labor, aportándome muchas ideas e información.

A mi familia, por el esfuerzo, el apoyo y el cariño.

Así mismo quisiera dar las gracias a la Facultad de Óptica y Optometría de Terrassa por darme durante estos años la capacidad y los materiales necesarios para finalizar esta etapa de mi vida.

Listado de ilustraciones

Figura 1. Anatomía del globo ocular. Corte transversal [Sabelotodo]

Figura 2. Capas de la retina. Estructura histológica [Slideshare]

Figura 3. Estructura del globo ocular [Indu PalKaurShilpaKakkar, 2014]

Figura 4. Inyección en diferentes capas [Basic UCV]

Figura 5. Nanoesferas y nanocápsulas. Estructura [Llabot Juan, 2008]

Figura 6. Estructura de las micelas [Lidia con la química]

Figura 7. Estructura de los liposomas [Caja de ciencia]

Figura 8. Nanoestructura de los dendrímeros [Nanoestructuras]

Figura 9. Síntesis de dendrímeros [Lidia con la química]

Figura 10. Hojas o mallas de nanotubos de carbono y grafeno [Reiner O. Nuñez, 2012]

Figura 11. Unión de fármacos en la superficie de NDs [Vadym N. Mochalin 2011]

Figura 12. Aplicaciones terapéuticas de las nanopartículas de oro [Al Qadi Sonia]

Figura 13. Representación esquemática de una MNPs y micrografía [Llinás Maria C, 2013]

Figura 14. Nanopartículas de óxido de hierro [Dobrovolskaia e McNeil, 2007]

Figura 15. Sistema Ocusert y su colocación [Suñé Negre Dr. José Mº]

Figura 16. Test de estabilidad de acetazolamida (AZM) en el Film sin recubrimiento [Tárta-
ra, Luis Ignacio, 2013]

Figura 17. Sistema inteligente: píldora inteligente [Autismo ava]

Figura 18. Principales tipos de glaucoma [Kanski, J.Jack]

Figura 19. Latanoprost 0.005%. Solución oftálmica 2,5 mL [SVPMEDS]

Figura 20. Instilación por inyección subconjuntival de nanopartículas con Latanoprost

Figura 21. Fármaco de hidrogel a base de dendrímero [Cetinel Sibel, 2015]

Figura 22. Lucenti y Avastin. Eylea [Oftalmología bayer]

Figura 23. Captura de VEGF por Eylea [Slideplayer]



Índice

1. Introducción	Pág.14
2. El ojo como barrera de fármacos oculares	Pág.15
3. Vías de administración de fármacos.	Pág.17
4. Principios generales de la nanotecnología	Pág.19
4.1. Los nanomateriales	Pág.19
4.2. Nanoestructuras orgánicas	Pág.19
4.2.1 Nanopartículas poliméricas	
4.2.2 Nanopartículas micelares	
4.2.2 Los Liposomas	
4.2.3. Los Dendrimeros	
4.3. Nanoestructuras inorgánicas	Pág.24
4.3.1. Nanotubos de carbono	
4.3.2. Nanodiamantes	
4.3.3. Nanopartículas de oro	
4.3.4. Nanopartículas de sílice mesoporosa	
4.3.5 Nanopartículas magnéticas de metales y óxidos de hierro	
5. Sistemas portadores de fármacos oculares	Pág.31
5.1 Vectorización del fármaco	
5.2 No nanométricos	
5.3. Nanométricos	
6. Aplicaciones en patologías	Pág.37
6.1. Glaucoma	
6.2. Catarata	
6.3 Degeneración macular	
7. Conclusiones	Pág.42
8. Glosario	Pág.43
9. Anexo	Pág. 45
10. Bibliografía	Pág. 46



1. INTRODUCCIÓN

En este trabajo de fin de grado se presenta una búsqueda bibliográfica sobre los diversos sistemas portadores de fármacos oculares basados en nanomateriales.

La nano-ciencia se encarga del estudio, la comprensión y tiene el control sobre la manipulación de materiales a escala nanométrica. El avance realizado en estos últimos 30 años engloba una serie de investigaciones por parte de diferentes áreas, implicando así una serie de conocimientos que no se limitan a la Física, la Química, la Medicina o la Ciencia de los materiales.

La nanotecnología, es la herramienta y tecnología utilizada en dicho campo, su trabajo con estructuras y técnicas es a una escala inferior a 100 nm, incluyendo, nanopartículas de óxido metálico, nanotubos de carbono, nanocompuestos de polímero y otros.

Las nanopartículas se pueden utilizar para imitar o alterar procesos biológicos, siendo así una posible solución para mejorar la biodisponibilidad y la solubilidad de los medicamentos. Se pretende proteger el agente terapéutico y permitir una liberación controlada. La principal ventaja de las nanopartículas es que su pequeño tamaño les permite atravesar el endotelio, además se utilizan materiales biodegradables.

Los sistemas portadores de fármacos, basados en nanomateriales **tienen como objetivo aumentar la solubilidad y superar problemas de estabilidad, dirigir la administración de fármacos hacia dianas concretas, así como diagnosticar “in vivo” a través de imágenes.**



2. EL OJO COMO BARRERA DE FÁRMACOS OCULARES

El ojo es el órgano encargado de recibir los estímulos luminosos externos, codificarlos y enviarlos a través del nervio óptico, hacia los centros de la visión en la parte occipital del cerebro para que se produzca el complejo fenómeno de la visión. Sin embargo, su localización y las estructuras que lo rodean, lo convierte en un órgano de difícil acceso para ciertos fármacos.

El ojo está formado por 3 capas concéntricas, túnica externa, media o vascular e interna, y en su interior presenta diferentes compartimentos; cámara anterior, posterior y vítrea.



Figura 1. Anatomía del globo ocular. Corte transversal
<http://www.sabelotodo.org/anatomia/globoocular.html>

La túnica externa (fibrosa), es la parte más delicada y transparente, que presenta una sola zona de interrupción en la pupila, **da forma y resistencia, contribuyendo entre otras cosas al mantenimiento de la presión intraocular** (Tártara Luis Ignacio, 2013). En la ora serrata se divide en: retina visual que contiene las células fotorreceptoras y la retina ciega, la cual no contiene células fotorreceptoras. Está formada por epitelio poliestratificado no queratinizado y al tener uniones más anterior del ojo, forma una barrera eficiente para fármacos hidrofílicos o fármacos con baja lipofiliencia o de gran tamaño molecular.

La retina visual, tiene como principal función la de recibir los estímulos luminosos, transformándolos en impulsos nerviosos y enviarlos al encéfalo mediante el nervio óptico. Se encuentra situada entre la corioidea y el cuerpo vítreo.

La túnica media (vascular), denominada úvea, consta de 3 porciones: iris, cuerpos ciliares y coroides. El cuerpo ciliar, es el segmento intermedio, se trata de una prolongación de las coroides con la que comparte un sistema vascular común. Está formado por un tejido conjuntivo laxo vascularizado y pigmentado, tejido muscular liso, que interviene en la acomodación y tejido epitelial, que se encarga de la síntesis de componentes del humor acuoso y del cuerpo vítreo.



Desempeña un papel importante en la nutrición del segmento anterior y mantenimiento la PIO, mediante la secreción de humor acuoso (Tártara Luis Ignacio, 2013)

Existe una barrera hematoacuosa, formada por las uniones estrechas entre las células del epitelio no pigmentado de los procesos ciliares junto a los vasos iridianos no fenestrados, lo que limita el acceso de fármacos por vía sistémica.

La túnica interna (nerviosa) está formada principalmente por la retina y constituida por dos grupos de capas: el epitelio pigmentario y el neuroepitelio.

La primera, debido a sus uniones estrechas forma una barrera (barrera externa de la retina), que impide el acceso de sustancias y fármacos desde la coroides. Participa en la formación de los pigmentos visuales de los fotorreceptores, aportando nutrientes, oxígeno y vitamina A, así como en la renovación de los discos membranosos de los segmentos externos de los fotorreceptores. Existe una segunda barrera hematorretiniana (barrera interna retiniana, la cual no permite el acceso de componentes que puedan llegar a partir de la circulación sistémica).

Capas de la retina

1. Epitelio pigmentario
2. Capa fotorreceptora
3. Membrana limitante externa
4. Capa nuclear externa
5. Capa plexiforme externa
6. Capa nuclear interna
7. Capa plexiforme interna
8. Capas de células ganglionares
9. Membrana limitante interna.

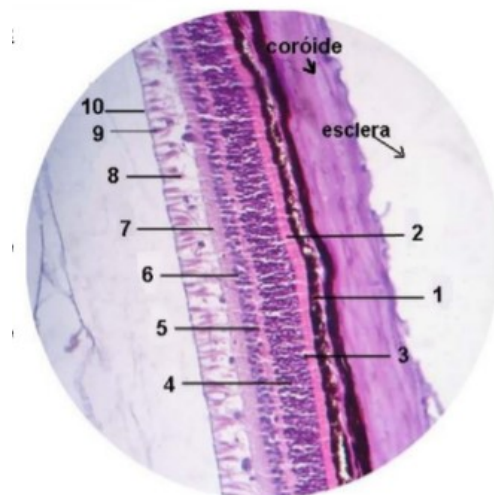


Figura 2. Capas de la retina. Estructura histológica

Fuente: <https://es.slideshare.net/azanero33/anatomia-del-ojo-2259691>



3. VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS

Un fármaco es una sustancia química capaz de prevenir, controlar, tratar, curar o modificar procesos fisiológicos no deseados.

Existen distintos factores que pueden mermar la **biosponibilidad**¹ de los fármacos en el sitio requerido; así como la interacción con el medio biológico e incluso la penetración intracelular. Si una sustancia inhibe las enzimas, el procesamiento de los fármacos es lento y los niveles de medicamento en el cuerpo aumentan, lo que provoca una intensificación de la toxicidad y los efectos secundarios. Por el contrario, si la sustancia estimula la producción de las enzimas, se acelera el metabolismo de los fármacos y estos se eliminan rápidamente, haciendo que las concentraciones del medicamento caigan hasta niveles ineficaces.

Existen diversas vías de administración: vía oral, intravenosa, intramuscular, subcutánea, sublingual, rectal, ocular, nasal, transdérmica e inhalación tópica. Pero nos centraremos en las que se utilizan para administrar fármacos oculares.

La vía oral es la más segura, menos costosa y conveniente. Una vez es ingerido, **el fármaco comienza a absorberse en el tracto gastrointestinal, llegando hasta el esófago desde el tubo digestivo** (Loera Serna Sandra, Enero-Junio, 2012). Se fragmenta en pequeñas partículas en el estómago, a través de la circulación sanguínea, el fármaco se propaga por el cuerpo y penetra en diferentes tejidos. Los fármacos ingeridos por vía oral, presentan una protección de polímeros contra los ácidos estomacales.

La inyección intravítrea permite la focalización específica y la liberación prolongada de los fármacos, disminuyendo la frecuencia de las inyecciones. No obstante presenta una serie de inconvenientes, como un aumento de la **PIO**² y que inicialmente requiera una gran cantidad de inyecciones para controlarlo.

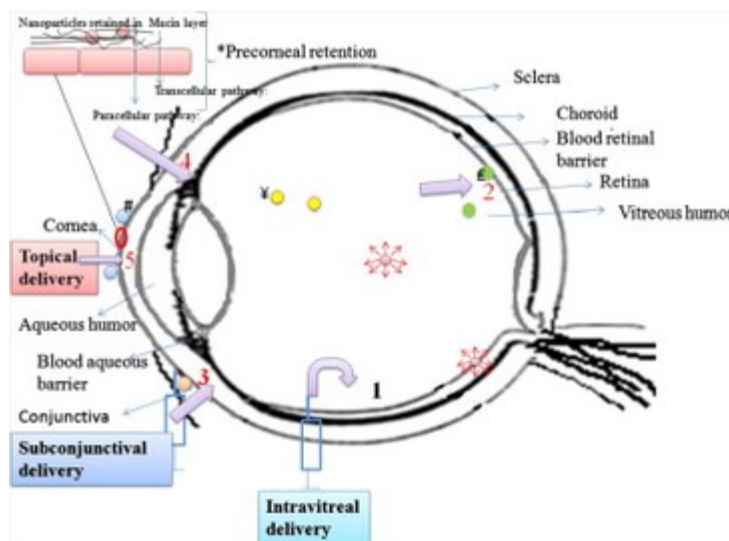


Figura 3. Estructura del globo ocular. Vías de administración de fármacos.

Fuente: Indu PalKaurShilpaKakkar. *Nanotherapy for posterior eye diseases* 2014



La ruta periocular, es una alternativa que evita los daños intraoculares de la inyección intravítrea. Sus limitaciones son una menor biodisponibilidad de los fármacos en la retina. Para mejorar esto, se probó la administración subconjuntival de nanopartículas de 20 y 200 nm, en mayor cantidad para que se mantenga en el lugar de administración durante al menos 2 meses. Las primeras en eliminarse fueron las de 20 nm, las más grandes se mantuvieron como portadoras, para el suministro sostenido por la vía subconjuntival.

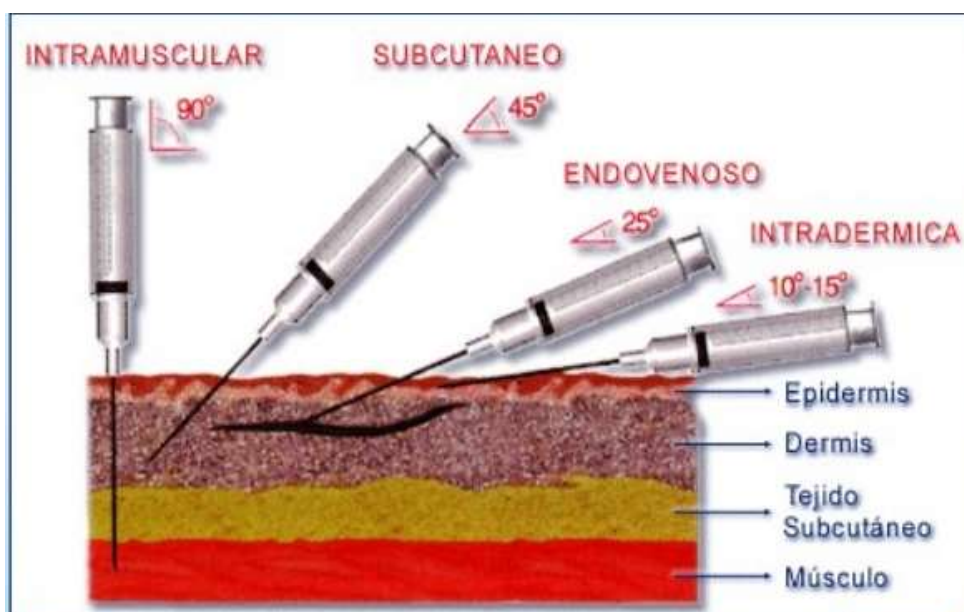


Figura 4. Inyección en diferentes capas

Fuente: <http://basicaucv.blogspot.com.es/2013/10/administracion-de-medicamentos-via.html>

Debido a las barreras anatómicas en la córnea, mediante la administración tópica existe una baja penetración y menos del 5% del fármaco entra en el ojo.



4. PRINCIPIOS GENERALES DE LA NANOTECNOLOGIA

La nanotecnología, es la ciencia que estudia los nanomateriales. Trata de la creación y uso de dispositivos a escala y del tamaño de estructuras intracelulares y moléculas de 1×10^{-9} m. Para controlar el tamaño de partículas se han diseñado **nanoesferas poliméricas**, las cuales presentan una forma que facilita su absorción. La protección polimérica del fármaco, permite que no se absorba antes de llegar al lugar afectado. Su resistencia a la oxidación, la facilidad de síntesis y propiedades, son útiles para diversas aplicaciones biomédicas.

Uno de los objetivos de la nanotecnología está enfocado en mejorar la administración de fármacos. Dado su pequeño tamaño, las nanopartículas pueden atravesar los sitios de inflamación del endotelio o el epitelio, así como el hígado u otro órgano vital. Son las más adecuadas para la administración intravenosa, pues su tamaño es mucho menor que los capilares de diámetro más pequeño, lo cual evita la formación de agregados garantizando que las partículas no formen *émbolos*³ o *trombos*⁴ (Reiner Oropesa-Nuñez, Noviembre, 2012)

La reducción del tamaño de partícula puede aumentar la velocidad de disolución y con ello dar una mayor biodisponibilidad.

4.1. LOS NANOMATERIALES

Los **nanomateriales**, son materiales utilizados como portadores coloidales de fármacos, que pueden mejorar la eficacia de su administración mediante la superación de la difusión de barreras, permitiendo así reducir la dosificación y proporcionando una entrega sostenida. Se utilizan en la oftalmología, para la medición de la presión intraocular, así como para prevenir cicatrices después de la cirugía de glaucoma o tratar a pacientes con la enfermedad degenerativa de la retina, glaucoma, uveítis, edema de retina, neovascularización ocular⁵ y vitroretinopatía proliferativa⁶.

Los materiales se clasifican atendiendo a su naturaleza **orgánica e inorgánica**. Las partículas orgánicas están formadas por materiales tales como polímeros, estructuras repetitivas, bicapas lipídicas, mientras que los inorgánicos estarían formados por metales y materiales inertes como el dióxido de titanio o la sílice.

4.2. NANOESTRUCTURAS ORGÁNICAS

4.2.1. NANOPARTÍCULAS POLIMÉRICAS

Las nanopartículas poliméricas se pueden dividir en dos tipos: *nanocápsula* y *nanoesfera* [Figura 5] En la nanocápsula, el medicamento está encerrado en una capa de polímero. Sin embargo en la nanoesfera, el fármaco se distribuye o absorbe sobre la superficie.

Los polímeros químicamente conjugados con fármacos presentan un tamaño de partícula poco homogénea y algunos tienen grupos funcionales en la superficie como carboxilos o hidroxilos, que pueden ser reactivos y generar modificaciones químicas desfavorables para aplicaciones biológicas. Así mismo han de cumplir una serie de funciones; trasladar el fármaco sin ninguna modificación hasta el lugar del organismo donde se requiera, liberar el

fármaco de forma controlada, no generar residuos químicos tóxicos, ser biocompatible, incrementar la vida útil del fármaco, tener baja velocidad de degradación, eliminarse completamente del organismo liberando todo el fármaco y tener tamaño nanométrico.

Nos encontramos que algunas sustancias como: hormonas y vacunas entre otras, no pueden ser administradas vía oral debido a su fácil degradación, baja absorción y un tiempo de residencia cortos. Gracias al uso de nanoesferas y nanocápsulas se logra su administración por esta vía, evitando así efectos secundarios como la irritación de la mucosa gastrointestinal y la toxicidad y mejorando la estabilidad del medicamento.

4.2.1.1 Nanoesferas

Son nanoestructuras con un tipo de matriz que atrapan o adsorben la molécula biológicamente activa sobre la superficie. Fueron diseñadas con el propósito de controlar el tamaño de partícula. Esta protección polimérica facilita su absorción así como la liberación controlada, permitiendo que el fármaco no se absorba antes de llegar al lugar afectado, proporcionando así una mejor difusión.

Existen diversos tipos de nanoesferas:

- De PLGA (copolímero de ácido láctico y glicólico) presenta un diámetro de 90 a 150 nm, pueden almacenar hasta un 45% en peso de fármaco y lograr eficiencias del 95%. Pueden estar constituidas por cascarones metálicos que contienen el fármaco. Además de su buena biocompatibilidad, presentan la posibilidad de manipular la tasa de degradación, es decir, la velocidad de liberación de fármacos, así como un aumento de la hidrofobicidad o un aumento de la hidrofiliidad de la nanopartícula.

- Nanopartículas recubiertas de polietilenglicol (PEG). El PEG es un polímero hidrofílico, no-iónico que presenta una excelente biocompatibilidad. Las moléculas de PEG se pueden añadir a las partículas a través de uniones covalentes o bien incluyéndolas en la mezcla durante la preparación de las nanopartículas para adsorberlas en la superficie.

4.2.1.2 Nanocápsulas

Son nanoestructuras de tipo reservorio dentro de una pared polimérica circundante, la cual contiene un núcleo interno de aceite donde la molécula activa se disuelve. También presenta la capacidad de absorber las sustancias activas en la superficie de la cápsula.

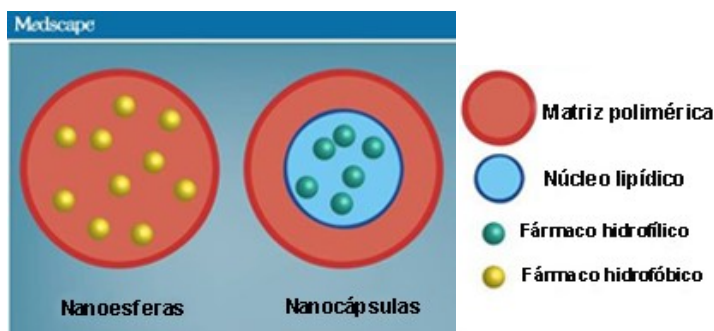


Figura 5. Nanoesferas y Nanocápsulas. Estructura. Fuente: Llabot, Juan, D. Palma, Santiago, Allemandi, Daniel, Nanopartículas poliméricas sólidas. Farmacotecnia, Junio, 2008.



4.2.2 NANOPARTÍCULAS MICELARES

Se trata de partículas coloidales nanométricas, generalmente esféricas, con un interior hidrofóbico y un exterior hidrofílico (K. V Purto, January, 2010). Están estabilizadas por una interfase, que las separa del medio acuoso y que permite que los diferentes medicamentos estén protegidos en el núcleo hidrofóbico. Este núcleo puede solubilizar fármacos insolubles en agua por lo que es una alternativa segura para la administración de este tipo de drogas.

Las propiedades fisicoquímicas que presentan las micelas nanométricas, son: tamaño, inferior a 50 nm de diámetro, carga y funcionalización de la superficie, pueden ser controladas en función del método de preparación. Además muestra una mayor estabilidad cinética, mayor solubilización, así como mayor capacidad y menor citotoxicidad que las micelas surfactantes.

Las nanopartículas micelares permiten mejorar la biodisponibilidad de fármacos oculares en partículas, las micelas pueden proporcionar la administración prolongada de fármacos directamente en el tumor, haciéndolos capaces de cruzar la barrera hematoencefálica, esto se debe a su diámetro inferior de 50nm.

Entre las ventajas que poseen los sistemas micelares destacamos una no acumulación a largo plazo, gran solubilidad en agua, una elevada estabilidad estructural, un microdepósito en el núcleo hidrofóbico y funcionalidad separada.

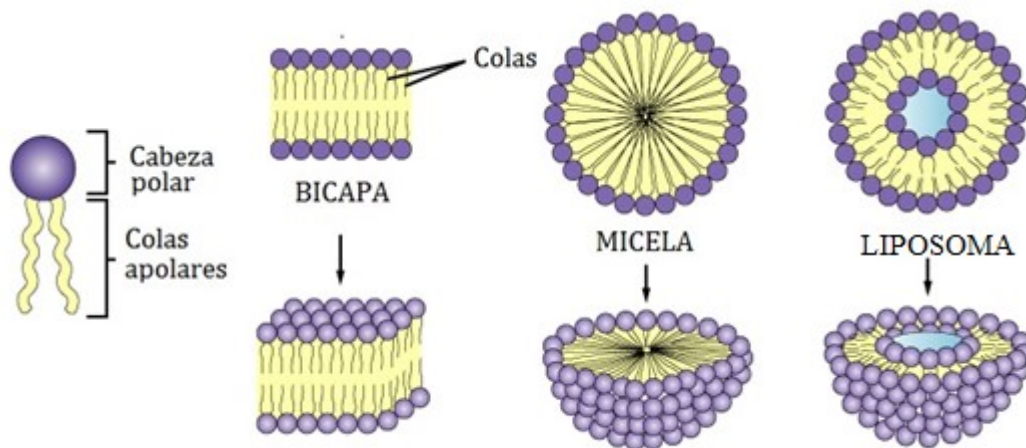


Figura 6. Estructura de las micelas.

Fuente: <https://lidiaconlaquimica.wordpress.com/2015/07/03/los-glicerolipidos/>



4.2.3 LOS LIPOSOMAS

Los liposomas son pequeñas vesículas esféricas compuestas por fosfolípidos anfifílicos y colesterol que se compactan en bicapas para encapsular un interior acuoso. Los liposomas varían mucho en tamaño, la mayoría son menores de 400 nm, la capacidad de modificación de sus características superficiales, permite restringir su área de difusión en el organismo evitando así una distribución innecesaria. En su núcleo se encuentran los activos protegidos del exterior. **Son biocompatibles, biodegradables, atóxicos, son flexibles y no inmunogénicos.** Por contra, presentan una baja eficiencia de encapsulación, una baja estabilidad durante el almacenamiento.

Son útiles en la entrega de agentes farmacéuticos ya que son capaces de incorporar a su estructura moléculas hidrofílicas, hidrofóbicas y también de carácter anfifílico. Se pueden aplicar por vía intravenosa, oral o tópica. Las nanopartículas lipídicas protegen a las moléculas de fármacos que pueden degradarse bajo la influencia de agentes externos como la luz y el agua y debido a su estructura podrían ser útiles en la liberación prolongada para principios activos poco solubles en agua.

Por ello los liposomas y las micelas han sido utilizadas como vehículo de transporte y como dispositivos de **terapia génica**⁷ (García López Dr. Maria Luisa, Julio, 2012) y debido a su capacidad para atravesar las bicapas lipídicas y las membranas celulares.

Pueden clasificarse en 5 tipos: liposomas convencionales, sensibles al pH, catiónicos, inmunoliposomas y los de circulación prolongada. El coste elevado de los liposomas, las dificultades en su esterilización y la rápida eliminación del fármaco encapsulado, limitan la producción.

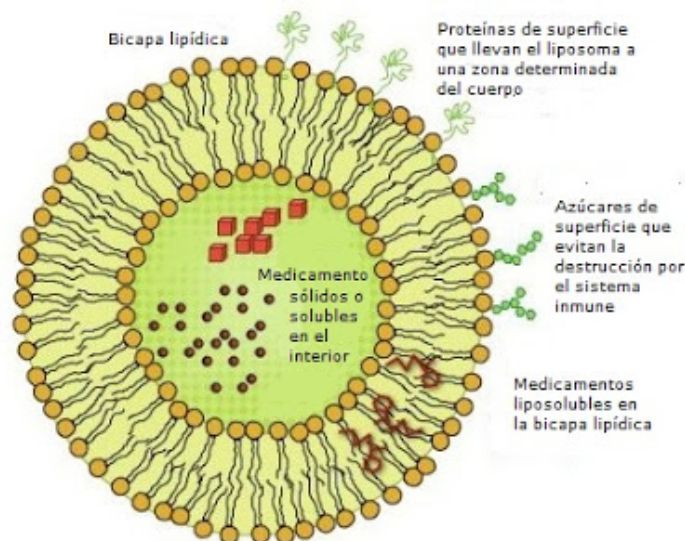


Figura 7. Estructura de los liposomas.

Fuente: <http://cajadeciencia.blogspot.com.es/2012/07/liposomas-nanoscopicos-para-el-cancer.html>



4.2.4. LOS DENDRÍMEROS

Sus moléculas presentan una estructura hiperramificada en forma de estrella que le otorga un patrón muy regular alrededor de un núcleo central. Esta nueva clase de nanopartícula presenta pesos moleculares únicos y un número indefinido de superficies exteriores funcionales. **La multivalencia controlada de estos dendrímeros les permite unirse a múltiples cargas de fármacos, grupos funcionales específicos y anticuerpos** (J.M Suñé Negre, 2000)

Entre las diversas aplicaciones biomédicas en las que está presente, se encuentra el transporte de fármacos: los dendrímeros de tipo PAMAM y PPI, que con su gran peso molecular y superficies multivalentes, representan las macromoléculas con mayor potencial para su aplicación en el transporte de fármacos. También esta presenta en terapia génica, como transportador de ADN y ARN. (Gonzalo Teresa y M^o Angeles Muñoz Fernandez, 2009) Este sistema basado en dendrímeros permite una reducción de la frecuencia de dosificación típica convencional y controlar la liberación, pero su elevado precio impide una producción a mayor escala.



Figura.8. Nanoestructura de los dendrímeros.

Fuente: <http://www.davidfunesbiomed.es/2015/06/nanoestructuras.html>

Síntesis de Dendrimeros

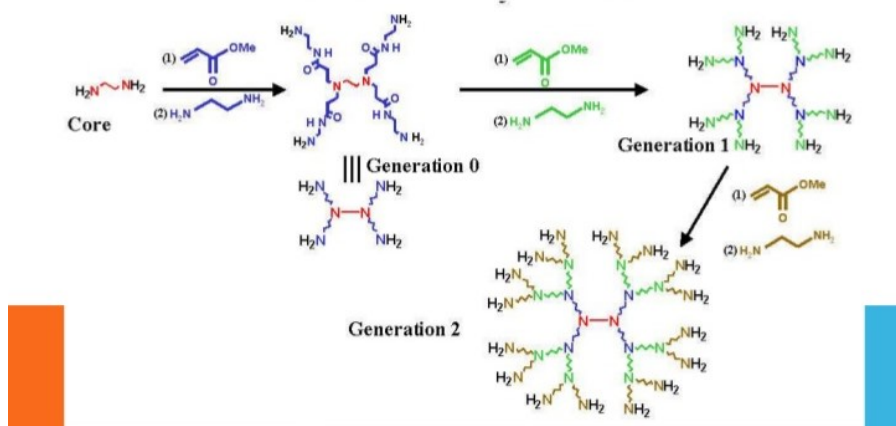


Figura 9. Síntesis de dendrímeros

Fuente: <https://lidiakonlaquimica.wordpress.com/2015/07/03/los-glicerolipidos/>

4.3. NANOESTRUCTURAS INORGÁNICAS

4.3.1. NANOTUBOS DE CARBONO

Están constituidos por átomos de carbono dispuestos en una red hexagonal cilíndrica y de diámetros nanométricos. Pueden clasificarse en: nanotubos de carbono de capa simple (SWCNT-Single Wall Carbon nanotubes) y nanotubos de carbono de capa múltiple (MWCNT- Multiwall carbón Nanotubes) (Camacho Noelia, Junio, 2012) Sus extremos pueden estar abiertos o cerrados por media esfera de **fullereno** (**Fullereno C₆₀**⁸) Se utilizan en el encapsulamiento de medicamentos debido a que no modifican las características físico-químicas del fármaco y porque son resistentes a la degradación durante el recorrido por el interior del cuerpo.

Su estructura flexible y sus versátiles aplicaciones les han permitido ser un soporte de apoyo para la creación de sistemas versátiles de suministros de fármacos. Existen nanotubos de multicapas, de una sola capa, formadas por una hoja o malla de grafito que se enrolla en cilindros o tubos. La solubilidad de los nanotubos en disolventes acuosos favorece la biocompatibilidad, por el contrario la solubilización de los nanotubos en disolventes acuosos sigue siendo un obstáculo en su empleo como excipiente farmacéutico, debido al carácter hidrofóbico de las paredes laterales de **grafeno**⁹, lo que hace que los nanotubos se asocien en agregados o paquetes.

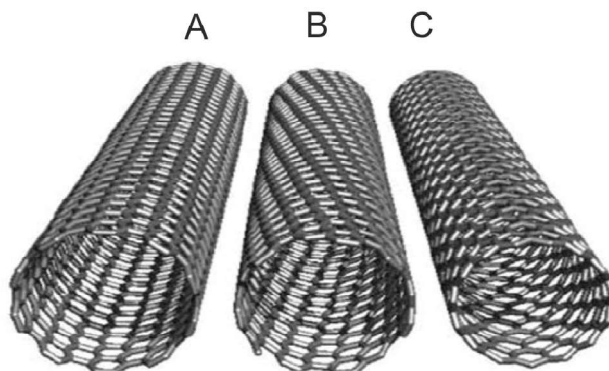


Figura 10. Hojas o mallas que representan la orientación de los hexágonos de grafeno en la que son enrollados los nanotubos de simple pared. (A) estructura de silla, (B) estructura quiral, (C) estructura de zig-zag / hoja de grafeno helicoidal.

Fuente: Reinier Oropesa-Nuñez y Ulises J. Jáuregui-Haza " Las nanopartículas como portadores de fármacos: características y perspectivas. Nanoparticles as drug carriers: characteristics and perspectives" Diciembre 2012. PÁGINA 10

Dada su capacidad de penetrar en las células, los nanotubos catiónicos funcionalizados se pueden enlazar en las moléculas activas mediante enlaces covalentes estables o ensamblajes supramoleculares basados en las atracciones electrostáticas.

Debido al tamaño de los nanotubos y de su facilidad para la entrada y captación de células, el suministro selectivo a nivel celular de los productos farmacéuticos puede mejorar y reducir las molestias producidas por otras técnicas. Los nanotubos de carbono pueden proteger los restos de las fracciones terapéuticas encapsulando estas estructuras dentro de ellos, pero es importante llevar una rigurosa evaluación de su toxicidad en el organismo [Anexo.1]

4.3.2. NANODIAMANTES (NDs)

Los NDs, son nanopartículas de carbono, poseen propiedades del diamante como estabilidad química, elevada pureza, rigidez y fuerza. Además presentan características de los materiales nanométricos: de estructura octaédrica, con un **tamaño pequeño, de 2 a 8 nm de diámetro una gran superficie una alta capacidad de absorción** (Domínguez D.Elisa M^o, Junio, 2012), fluorescencia, alta conductividad térmica y resistencia eléctrica. Sus excelentes propiedades fluorescentes le hacen adecuado para la obtención de imágenes, durante tratamientos anticancerígenos.

El principal enfoque biomédico de estos nanomateriales se centra en poder mejorar la administración de fármacos anticancerígenos. Por otro lado, su baja-nula toxicidad, comprobada mediante el estudio *in vivo* e *in vitro*, lo coloca como mejor opción para la liberación sostenida, desbancando así a los nanotubos de carbono.

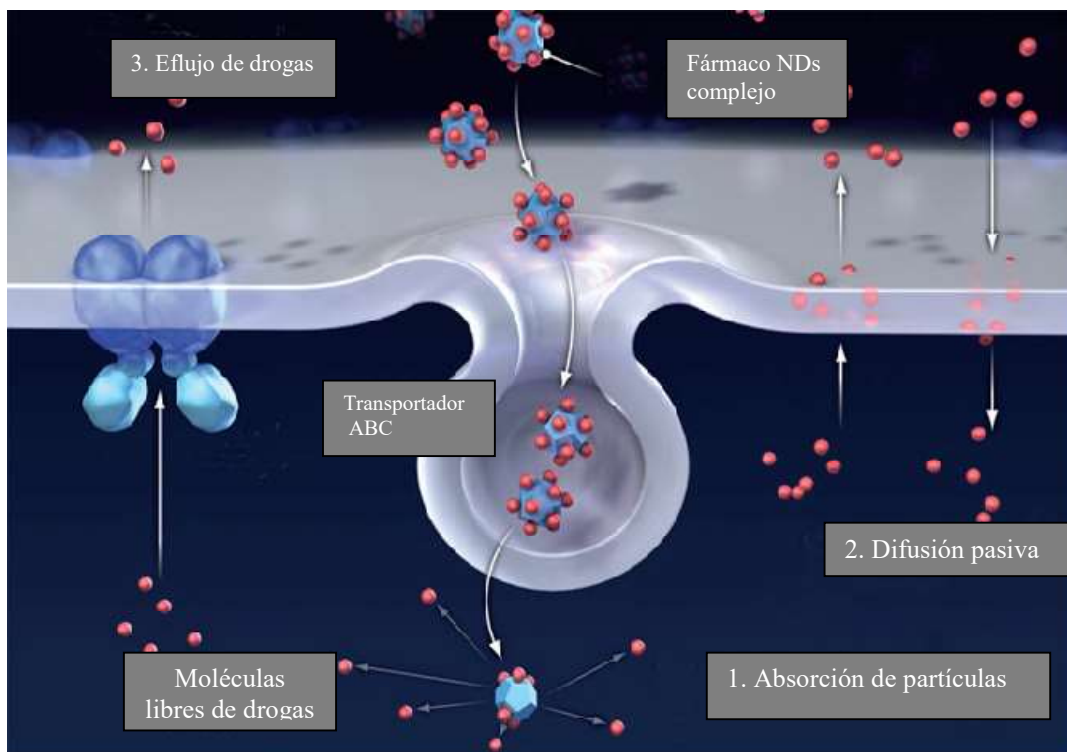


Figura 11. Unión de fármaco en la superficie de NDs y penetración a través de las membranas celulares.

Fuente: Vadym N.Mochalin "The properties and applications of nanodiamonds" Diciembre 2011, página 19

4.3.3. NANOPARTÍCULAS DE ORO (AuNPs)

Las nanopartículas metálicas presentan diferentes aplicaciones biomédicas [Figura 12]: enfocadas a la entrega de fármacos, como también en el diagnóstico y tratamiento de diversas patologías como el cáncer y **enfermedades neurodegenerativas**¹⁰.

Las nanopartículas de oro destacan especialmente por sus peculiares propiedades fototérmicas, aparte de unas excelentes propiedades físicas, químicas y biológicas que son intrínsecas a su tamaño “nanométrico” lo que le permite difundir a través de barreras biológicas y penetrar en células por distintos mecanismos. Por otro lado, **están presentes como agentes fototerapéuticos y para la elaboración de nanoestructuras útiles para el transporte, la vectorización selectiva de fármacos y macromoléculas terapéuticas y en terapia génica.** Siendo útiles en la preparación de “sistemas inteligentes (Al-Qadi Sonia, España) que liberan la molécula terapéutica encapsulada como consecuencia de la activación de un estímulo interno (liberación mediada por un cambio de pH o liberación mediada por glutatión) o externo (liberación desencadenada por una fuente de luz láser)

Las características superficiales de las AuNPs influyen en su toxicidad, presentan una elevada estabilidad química, es decir una elevada biocompatibilidad. Su estabilidad depende del tamaño, forma, carga y tipo de recubrimiento de ella. Las nanoestructuras catiónicas presentan una mayor toxicidad que las aniónicas.

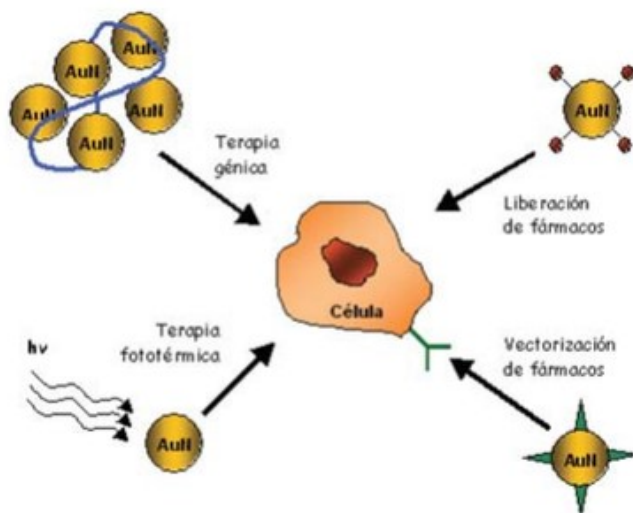


Figura. 12. Principales aplicaciones terapéuticas de las nanopartículas de oro

Fuente: Sonia Al-Qadi-Carmen Remuñán Lopez “Nanopartículas metálicas: oro” pág.9

Las propiedades fototérmicas que presentan las AuNPs, provienen de las oscilaciones resonantes de sus electrones libres en presencia de luz, permitiéndoles radiar luz o absorberla para llegar a transformarse en calor. Esto les confiere una gran utilidad en el diagnóstico por imágenes y como liberador de moléculas activas en lugares específicos del organismo.



4.3.4. NANOPARTICULAS DE SÍLICE MESOPOROSA (MSNs)

Son nanopartículas constituidas por una matriz de sílice (SiO_2), con canales o cavidades más o menos regulares en su interior de un tamaño entre 2-50nm, para poder mantener su estructura mesoporosa, lo que le conferirá una gran capacidad de carga (35%), **una gran superficie específica ($500\text{-}1500\text{m}^2\text{g}^{-1}$) y volumen de poro ($\sim 1\text{cm}^3\text{g}^{-1}$), un tamaño de poro regular y modificable, una estructura estable, una morfología y tamaño de partícula controlable y una elevada densidad de grupos silanol (Si-OH)** (Mora Raimundo Patricia, Junio, 2016) Dichas características las hacen ideales para su uso en medicina. Permiten incluir en su interior un fármaco o la posibilidad de acoplar en su superficie externa diversas moléculas.

Esto permite “funcionalizar” las MSNs, es decir, preparar las nanopartículas para que puedan realizar funciones muy específicas, tal como atrapar mejor el fármaco en el interior y aumentar el tiempo de vida en sangre, aumentar la selectividad o mejorar la biocompatibilidad y también evitar una liberación precoz de la carga.

A diferencia de las nanopartículas de oro, la sílice no es biodegradable. Actualmente no se han realizados estudios sobre el uso de MSNs para aplicaciones oculares, pero presenta unas buenas características que permiten facilitar la liberación controlada.

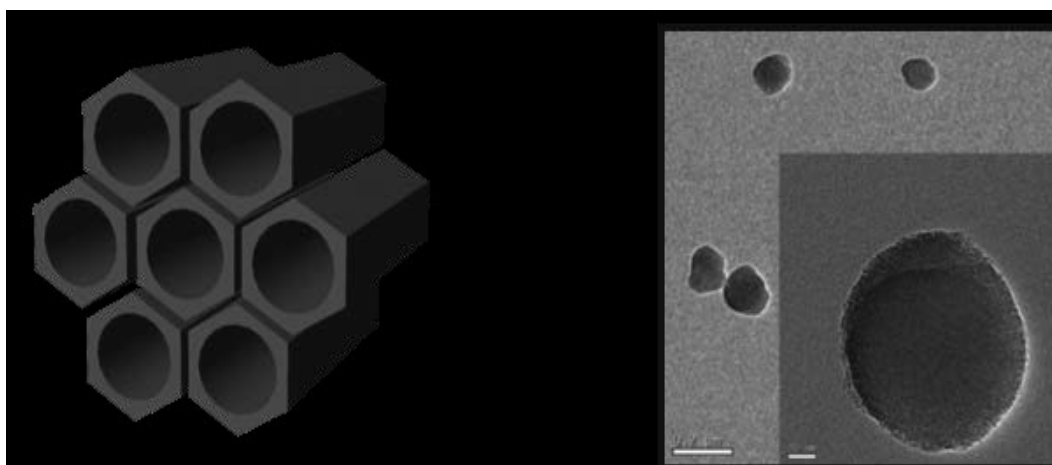


Figura 13. Representación esquemática de una MNPs y micrografía de MNP realizada mediante microscopia electrónica de transmisión (TEM)

Fuente: Llinas Maria C, David Sanchez-Garcia “Nanopartículas de sílice: preparación y aplicaciones en biomedicina”. Diciembre, 2013, página 3, Figura 2

El principal problema en el tratamiento de enfermedades oculares no se halla en la inexistencia de un fármaco adecuado sino en la dificultad de acceso a la estructura tisular lesionada. Junto a su tamaño, la superficie representa un aspecto importante que puede influir en la biocompatibilidad de las nanopartículas.



Debido a propiedades físico químicas y biológicas particulares, muchos fármacos ejercen su acción farmacológica durante un tiempo reducido, requiriendo la administración de numerosas dosis. Esto frecuentemente causa errores de administración y poca adhesión al tratamiento por parte del paciente.

Para solucionar este inconveniente, se encuentran los sistemas que liberación modificada (SLM) que comprenden todos aquellos sistemas que liberan el fármaco en el lugar adecuado durante el tiempo requerido, además que la entrega del fármaco se produce de manera controlada en respuesta a **un estímulo interno (pH, presencia de enzimas o un cambio de potencial redox) o externo (luz, temperatura, campo magnético)**

Las nanopartículas comentadas anteriormente presentan la particularidad de que se pueden preparar para proporcionar una liberación controlada de fármacos. Se han sintetizado las nanopartículas por diversas técnicas: homogeneización e elevada presión, microemulsiones, emulsificación y evaporación del disolvente, el método de doble microemulsiones. Es posible su administración vía oral o intravenosa, basada en lípidos sólidos que les otorga la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica.

Para mejorar la penetración ocular, se actúa a 3 niveles:

- Modificando la forma química del fármaco.
- Alterando el epitelio corneal.
- Aumentando el tiempo de contacto del fármaco en la córnea.

4.3.5. NANOPARTÍCULAS MAGNÉTICAS DE METALES Y ÓXIDOS DE HIERRO (NPMs)

Están formadas generalmente por elementos magnéticos como **hierro, níquel, cobalto y sus óxidos**. Pueden ser manipuladas bajo la influencia de un campo magnético externo. Presentan un tamaño entre 10 y 100 nm, lo que les permite interactuar a niveles celulares, subcelulares e incluso moleculares, de ahí sus aplicaciones potenciales en biomedicina. Las nanopartículas de óxido de hierro, **están formadas por un núcleo de óxido de hierro, principalmente de Magnetita (Fe_3O_4) o Maghemita (Fe_2O_3)** (Vega Bladimir, Del Arco Margari-[ta](#), [Martín Cristina](#), 2016)

Para su aplicación en medicina, es necesario que las partículas magnéticas sean estables fisiológicamente en agua a pH neutro, ya que presentan un problema asociado a su inestabilidad intrínseca, la cual aparece a lo largo del tiempo. Es importante entonces encontrar una forma de estabilizarla contra la degradación.

Su aplicación en biomedicina, se originó al comprobar su eficacia en la diagnosis, resonancia magnética de imagen, (RMI^{II}) y en aplicaciones terapéuticas (hipertermia, liberación controlada de fármacos). Sus aplicaciones biomédicas pueden clasificarse en función si se aplican dentro o fuera del cuerpo (*in vivo*, *in vitro*) ([García Jimeno](#), [Sonia](#), 2012)



-Aplicaciones *in vivo*

El tamaño desempeña un papel clave en la biodistribución *in vivo*, ya que el tiempo de permanencia en el organismo depende del tamaño de la partícula. **Debido a que la atracción que experimenta una nanopartícula magnética es proporcional al volumen de la misma, será necesario un tamaño mínimo de partícula para poder dirigir las MNPs** (Reiner Oropesa-Nuñez, Noviembre, 2012). Así mismo, para que se consiga un efecto terapéutico el tiempo de circulación del fármaco en sangre ha de ser lo suficientemente largo para que se puedan alcanzar los objetivos, si no es así, se reduciría su eficacia terapéutica.

Muchos de los inconvenientes que presentan las NPMs se solventan recubriéndolas con un material biocompatible, de origen inorgánico, como: sílice, carbono, alúmina u orgánico como: polímeros o liposomas, lo cual también nos permitirá aumentar su tiempo de permanencia en el organismo. Los polímeros más usados son el **dextrano**¹², por su alta biocompatibilidad y alta afinidad por el hierro, el polivinilalcohol (PVA¹³) y el polietilenglicol (PEG¹⁴), que permite estabilizar las partículas metálicas.

La sílice mesoporosa se considera como recubrimiento de la magnetita debido a sus características. Favorecería la ordenación de la estructura de la magnetita, mediante la formación de micelas permitiendo la liberación controlada de fármacos.

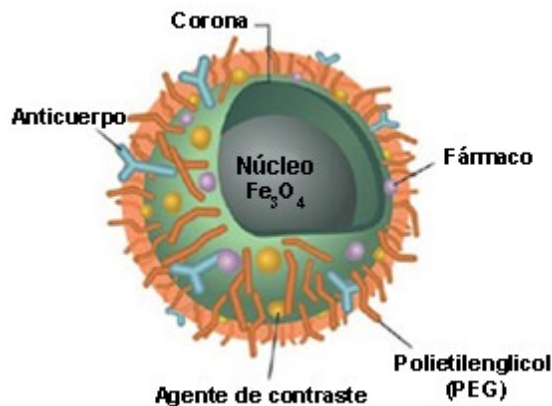


Figura 14. Nanopartícula de óxido de hierro.

Fuente: Dobrovolskaia e McNeil. "Nanopartícula de óxido de hierro". 2007

Tabla 1. Resumen de los nanomateriales y sus aplicaciones

NANOSISTEMA	DEFINICIÓN	APLICACIONES
Micelas	Partículas coloidales, esféricas, con un interior hidrofóbico y un exterior hidrofílico.	Mejorar la biodisponibilidad de fármacos oculares. Y la administración prolongada de fármacos
Liposomas	Pequeñas vesículas rodeadas por una membrana fosfolipídica, similar a la membrana celular. Son biocompatibles, biodegradables, no citotóxicos.	Útiles en la entrega de agentes farmacéuticos, Como vehículo de transporte, liberación de fármacos y dispositivo de terapia génica.
Dendrímeros	Moléculas esféricas, muy ramificadas, formadas por un núcleo y capas alternantes de monómeros.	Permite una reducción de la frecuencia de dosificación. Controlar la liberación. Agentes de contraste para imagen.
Nanoesferas poliméricas	Sistema coloidal: red polimérica muy densa de 0.2 de diámetro, poco tóxica, biodegradable, baja capacidad de carga.	Transporte del fármaco eficaz y segura
Nanocápsulas	Sistemas vesiculares, formada por un núcleo lipídico o acuoso y rodeada por una membrana polimérica de una o múltiples capas	Transporte del fármaco eficaz y segura
Nanotubos de carbono	Átomos de carbono en disposición cilíndrica, en una sola capa. Presentan una amplia superficie específica.	Agentes de contraste, terapia génica, transporte de fármacos, biosensores y vacunas.
Nanodiamantes	Nanopartículas de carbono, con propiedades del diamante. Tienen una estructura octaédrica, con gran capacidad de absorción y propiedades fluorescentes.	Enfocadas para mejorar la administración de fármacos anticancerosos y para la liberación sostenida.
Nanopartículas de oro	Presentan una elevada estabilidad química, dependiente de su tamaño, forma, carga y tipo de recubrimiento.	Entrega de fármacos, tratamiento de diversas patologías, vectorización selectiva de fármacos.
Nanopartículas de sílice mesoporosa	Constituidas por una matriz de sílice. Presenta una gran superficie específica, volumen de poro y una estructura estable.	Atrapar mejor el fármaco en el interior, mejorar la biocompatibilidad y evitar una liberación precoz de la carga.
Nanopartículas magnéticas y NPs de óxido de hierro.	Formadas por elementos magnéticos, típicamente magnetita. Es biocompatible y biodegradable	Para la diagnosis mediante resonancia magnética de imagen y aplicaciones terapéuticas.

5. SISTEMAS PORTADORES DE FÁRMACOS OCULARES

El principal problema en el tratamiento de enfermedades oculares no se halla en la inexistencia de un fármaco adecuado sino en la dificultad de acceso a la estructura tisular lesionada.

El sistema ideal de liberación controlada de fármacos sería un sistema biodegradable de vida media elevada, en forma de disoluciones o suspensiones y que el fármaco posea las características fisicoquímicas adecuadas para poder mantenerse estable en el lugar de aplicación. Inicialmente el **Ocusert** [Figura 15] se convirtió en el primer sistema de liberación sostenida. Se trata de un inserto insoluble, construido con membranas plásticas del tamaño de 1/3 de un lente de contacto. Este dispositivo se insertaba en el ojo debajo del párpado superior o inferior. Dada su incomodidad en comparación con las gotas tópicas, acabó relegado. (Gooch Nathan,n, Marzo, 2012)

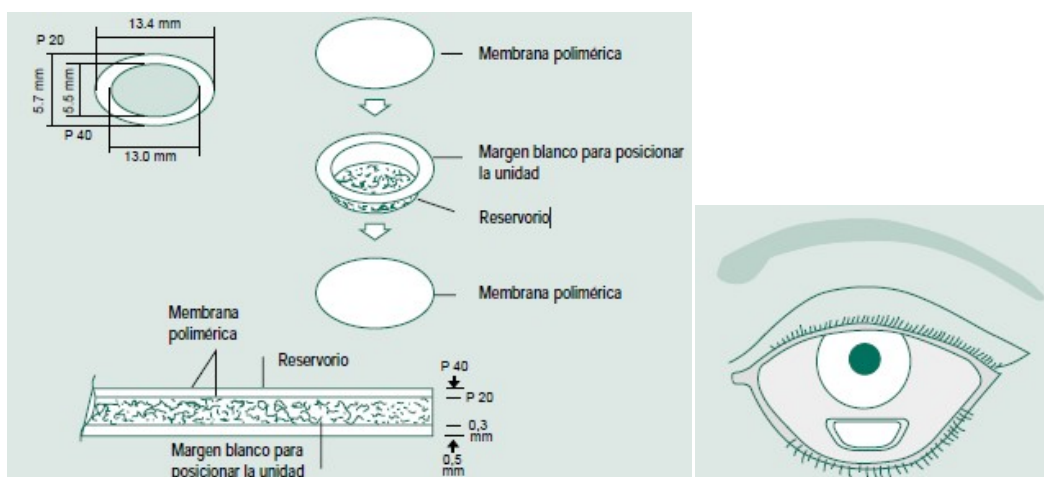


Figura 15 Sistema Ocusert y su colocación

Fuente: Suñé Negre Dr. José Mº, “Nuevas aportaciones Galénicas a las formas de administración” Formación Continuada, Facultad de Farmacia de la Universidad de Barcelona, Módulo 3.

Debido a propiedades físico químicas biológicas particulares, muchos fármacos ejercen su acción farmacológica durante un tiempo reducido, requiriendo la administración de numerosas dosis. Esto frecuentemente causa errores de administración y poca adhesión al tratamiento por parte del paciente.

Para solucionar este inconveniente, se encuentran los sistemas que liberación modificada (SLM), que comprenden todos aquellos sistemas que liberan el fármaco en el lugar adecuado durante el tiempo requerido, además que la entrega del fármaco se produce de manera controlada en respuesta a un estímulo interno (pH, presencia de enzimas o un cambio de potencial redox) o externo (luz, temperatura, campo magnético)



Dichas nanopartículas comentadas anteriormente presentan la particularidad de que se pueden preparar para proporcionar una liberación controlada de fármacos. Sintetizando las nanopartículas por diversas técnicas, como: homogeneización de elevada presión, **microemulsiones**¹⁵, **emulsificación**¹⁶ y evaporación del disolvente, el método de doble microemulsiones. Siendo así posible su administración vía oral o intravenosa, basado en lípidos sólidos lo que les otorga la capacidad de cruzar la barrera hematoencefálica.

La liberación del fármaco desde las NPs, depende de diferentes factores que incluyen el tamaño del poro y el tamaño y la carga del fármaco. Las partículas de mayor tamaño tienen una liberación inicial menor que las partículas pequeñas. Además cuanto mayor es la carga del fármaco es mayor y más rápida la velocidad de liberación, por lo que si la liberación inicial es rápida estamos ante un posible mal encapsulamiento del fármaco o que el activo fue adsorbido en el exterior de las partículas.

Por otro lado, existen otras formas de aumentar la estabilidad coloidal y de esta forma mejorar la biocompatibilidad de las nanopartículas [Apartado 5.3.3-5.3.4]



5.1 VECTORIZACIÓN DEL FÁRMACO

La vectorización nace de la necesidad de conseguir que el fármaco llegue a los órganos, tejidos o células enfermas. La vectorización de los fármacos es posible gracias a los sistemas basados en nanopartículas o nanocápsulas, que permiten vehiculizar los fármacos teniendo en cuenta la diferencia de dimensiones de estos sistemas, entre 10 y 1.000 nm respectivamente. Se basan en **receptores de folato**¹⁷, en **anticuerpos monoclonales**¹⁷, en **aptámeros**¹⁸, también **receptor del péptido intestinal vasoactivo**¹⁹ (VIP) (J.M. Suñé-Pou, 2016), este último presenta diversas limitaciones, como la dificultad de atravesar la barrera hematoencefálica y la rápida eliminación y degradación del sistema.

Inicialmente hemos definido que los dendrímeros eran macromoléculas tridimensionales, con propiedades adecuadas para la encapsulación de fármacos a escala manométrica. Una de sus principales características es su multivalencia, lo que le permite unirse a múltiples cargas. Su núcleo es hidrófobo y su superficie hidrofílica. Siendo posible que el fármaco pueda situarse en el interior o exterior de la nanocápsula, según la naturaleza del fármaco, los componentes del nanosistema y el método de fabricación.

Las nanopartículas y micropartículas han sido formuladas usando polímeros de PLGA y PLA, las cuales están siendo investigadas como un sistema administrador de genes no viral, ya que presentan diversas características favorables como son: buena biocompatibilidad, liberación sostenida, capacidad de proteger el ADN de la degradación. Los polímeros de PLGA y PLA, también presentan aptitudes como un vector de expresión génica (Sahoo, S.k, November, 2006)

5.2. NO NANOMÉTRICOS

5.2.1 COLIRIOS Y POMADAS

La forma farmacéutica mayoritariamente utilizada para administrar por vía ocular es el colirio (seguida de la pomada oftálmica). A causa de los problemas de absorción ocular y a la inevitable pérdida de la dosis administrada, hace que sea necesario la instilación repetidas veces a los largo del día.

Los colirios en solución suelen tener una buena estabilidad y una biodisponibilidad uniforme, facilitando la dosificación y la acción del fármaco, pero aun así quedan por solventar la disminución de la dosis administrada.

La administración de pomadas oftálmicas está indicada en casos en el que se pretenda aumentar el tiempo de contacto del fármaco en el ojo para facilitar la absorción corneal. La pomada antes de eliminarse, se acumula en el saco conjuntival, actuando como reservorio.



5.2.2 FILMS BIOADHESIVOS

La bioadhesión²¹ se describe como la capacidad que presentan ciertas macromoléculas sintéticas o naturales, de adherirse a los tejidos del organismo, sobre todo a las mucosas. Por lo tanto no habría bioadhesión real sin que se establezca una interrelación entre grupos funcionales de polímeros y los tejidos biológicos. Los principales polímeros utilizados fueron: hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa (Carmelosa), carboxipolimetileno (Carbómero) (Magallón Dr. Santiago Andrés, Febrero, 2014)

Magallón Dr. Santiago Andrés, “Farmacoterapia ocular. Presente y Futuro” Academia de Farmacia “Reino de Aragón, Febrero, 2014. En términos de administración de fármacos, el concepto de bioadhesión se utiliza para describir las interacciones adhesivas entre los materiales que constituyen el sistema, ya sean de origen natural o sintético y los tejidos biológicos llamados blancos. Estos tejidos blandos están representados por mucosas, por ello en muchos casos el término de bioadhesión será considerado como sinónimo de mucoadhesión.

Existen distintos sistemas bioadhesivos: comprimidos, geles, micro y nano-partículas, pero lo más estudiados fueron los films bioadhesivos cargados con AZM²² [Figura 16] (Tártara, Luis Ignacio, 2013) Se pudo determinar que el film mejora la biodisponibilidad del fármaco mediante un doble mecanismo, por un lado aumentando el tiempo de permanencia en el sitio de administración, ya que son capaces de permanecer adheridos a la conjuntiva ocular o palpebral durante un tiempo prolongado: 48-72h, evitando la eliminación del fármaco de la biofase ocular, y por otro lado, proveyendo una liberación sostenida en el tiempo con el film de 48h. Para evaluar las propiedades del film bioadhesivo diseñado, se consideraron experimentos *in vitro* e *in vivo* en conejos.

Para desarrollar el sistema portador bioadhesivo, fueron necesarios los PEG (polientilenglicol). Anteriormente se ha ido mencionado este grupo de polímeros, formados por una reacción entre óxido de etileno y agua, lo que nos recuerda su gran relevancia en la búsqueda de un sistema portador de fármacos ideal.

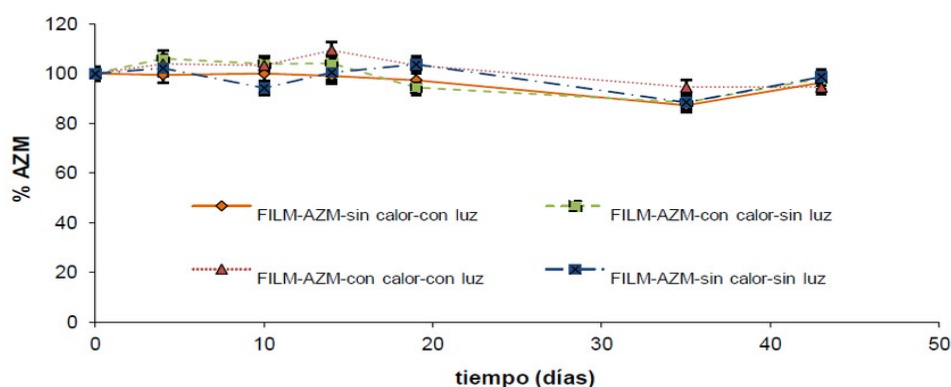


Figura 16. Test de Estabilidad de Acetazolamida (AZM) en el Film sin Recubrimiento. Diseño experimental, de films SR sometidos a condiciones preestablecidas durante 45 días
 Fuente: Tártara, Luis Ignacio “Efecto del Sistema Portador sobre la biodisponibilidad intraocular de fármacos” Capítulo 3: Films Bioadhesivos, Página 67. 2013



5.2.3 HIDROGELES

Se trata de sistemas dispersos, que permiten la liberación prolongada del principio activo. Están formados por polímeros capaces de absorber e hincharse en agua o en disolventes acuosos. Están formados principalmente por el **hialuronato sódico**, cuyas características son: una elevada viscosidad, una mayor permanencia sobre la superficie ocular y una buena distribución, forma parte de los colirios con conservantes para evitar de esta forma los efectos secundarios.

5.3. NANOMÉTRICOS

5.3.1 LA PÍLDORA INTELIGENTE

La **píldora “inteligente”** consta de un caparazón vacío de carbonato de calcio, es capaz de realizar la entrega focalizada usando nanopartículas. Se puede fabricar el vehículo, atendiendo a las características del fármaco y la vía de administración: vía oral o directamente al torrente sanguíneo. Por otro lado, existen nanopartículas metálicas capaces de transportar nanoestructuras compuestas por dendrímeros.

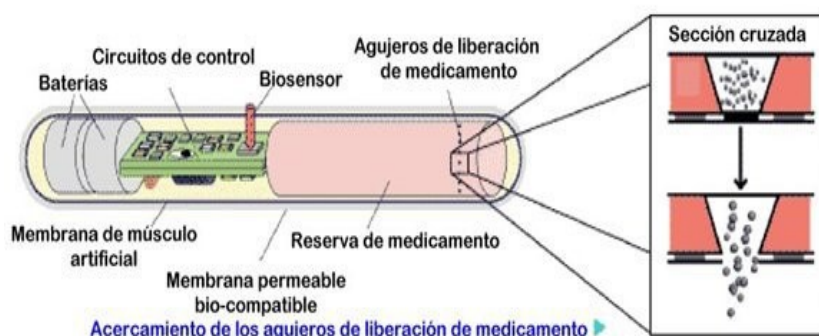


Figura 17. Sistema inteligente: píldora inteligente

Fuente: <http://www.autismoava.org/noticias/la-nanotecnologia-ya-es-parte-de-nuestras-vidas-es-danina-y-nadie-habla-de-ello>

5.3.2 COMPLEJOS DE INDUCCIÓN CON CICLODEXTRINA

La incorporación de ciclodextrinas (CD) tales como la 2- hidroxipropil- β -ciclodextrina, en los sistemas poliméricos de suministro de fármacos, puede influir en el mecanismo de liberación del fármaco. Las CD, son oligosacáridos cíclicos solubles en agua, su principal función, es aumentar la solubilidad de drogas insolubles o poco solubles en agua, promoviendo su biodisponibilidad, evitar incompatibilidades entre fármacos, así como inhibir la degradación por hidrólisis, oxidación y fotólisis de productos farmacéuticos. (Martínez Gerardo, Gómez Maríán A, Mayo, 2007)



5.3.3. RECUBRIMIENTOS POLIMÉRICOS

Se trata de una forma de prolongar la vida del fármaco en el organismo, así como de aumentar su estabilidad coloidal. Este recubrimiento físico lo protege del exterior. Algunos polímeros como el polivinilalcohol (PVA) y el quitosano son utilizados debido a que proporcionan una superficie biocompatible e hidrofílica.

Los polímeros más empleados son el **dextrano**, debido a su alta biocompatibilidad y alta afinidad por el hierro y el **polietilenglicol** (PEG), que permite la reducción de la captación de las partículas por los macrófagos, además de reducir su inmunogenicidad y toxicidad, puede retardar el proceso de degradación de las nanopartículas.

5.3.4 ENCAPSULACIÓN EN LIPOSOMAS

La encapsulación del fármaco en liposomas, proporciona una barrera protectora que evita la aglomeración de las nanopartículas y posibilita la dispersión en disoluciones fisiológicas.

6. APLICACIONES EN PATOLOGÍAS OCULARES

En el campo de la nanomedicina, el uso de nanomateriales tiene como principal objetivo contribuir al desarrollo de nuevas formas para mejorar la entrega de fármacos y para el diagnóstico de ciertas patologías.

6.1 GLAUCOMA

Es una neuropatía atrófica progresiva debida a la degeneración del axón y posterior muerte de la neurona ganglionar, atribuible a diversos mecanismos. Puede provocar la pérdida de la visión, disminución de la sensibilidad al contraste y pérdida de agudeza visual.

El glaucoma es la principal causa de ceguera irreversible en el mundo, es conocida como una enfermedad silenciosa, debido a que la mayoría de los glaucomas son asintomáticos, hasta que la lesión del nervio óptico (NO) avanza y se desarrolla la pérdida de campo visual. La presión intraocular (PIO) elevada es un factor de riesgo para el glaucoma, debido a que se produce una compresión del globo ocular que afectan a las células ganglionares de la retina originando un daño en la capa de fibras nerviosas de la retina y en el NO. En la figura 18, se muestran los diferentes tipos de glaucoma.

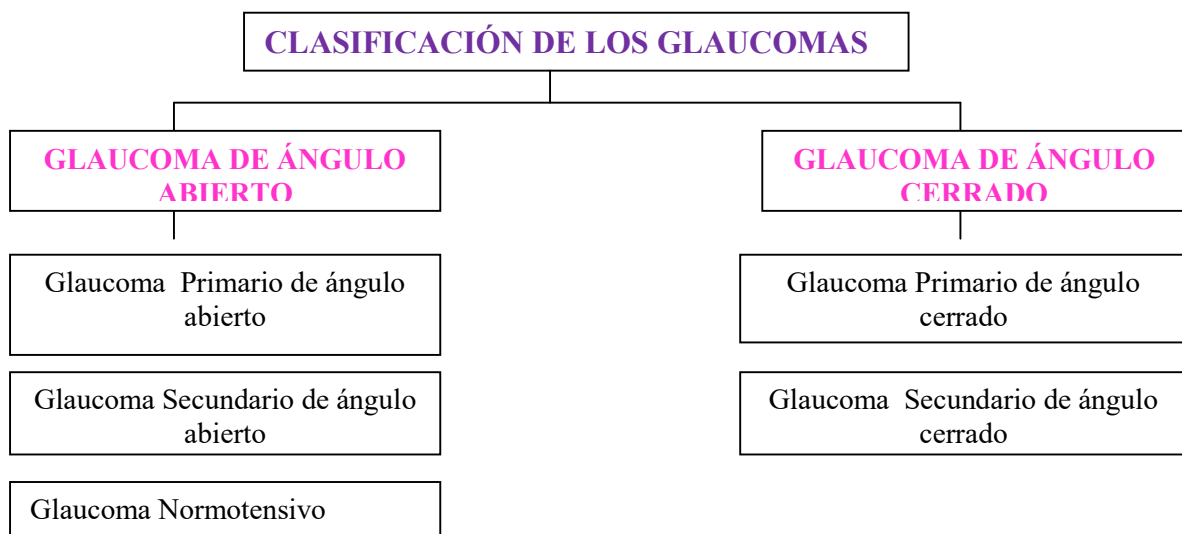


Figura 18. Principales tipos de glaucoma.

Fuente: kanski J. Jack “Oftalmología Clínica”, Universidad del País Vasco.

El principal tratamiento para revertir el avance del glaucoma, es descender la PIO hasta un nivel de PIO ideal, con la idea de estabilizar el deterioro campimétrico. [Figura 19]



Figura 19. Latanoprost 0.005% Solución oftálmica 2,5ml.

Fuente: <https://www.svpmeds.com/product/latanoprost-0-005-ophthalmic-solution-2-5ml/>

Actualmente existen diversos productos en desarrollo clínico, que nos permita una administración sostenida para la reducción de la PIO. Entre ellos se encuentra el **timolol**²³, el cual se ha incorporado en micropartículas de PLGA, pero no se obtuvieron los resultados esperados, ya que presentaba graves efectos adversos: problemas cardio-pulmonares. (Gooch Nathan, Marzo, 2012).

Latanoprost incorporado en las bicapas de un transportador liposomal.

Inyección subconjuntival de formulación liposómica cargada de latanoprost.

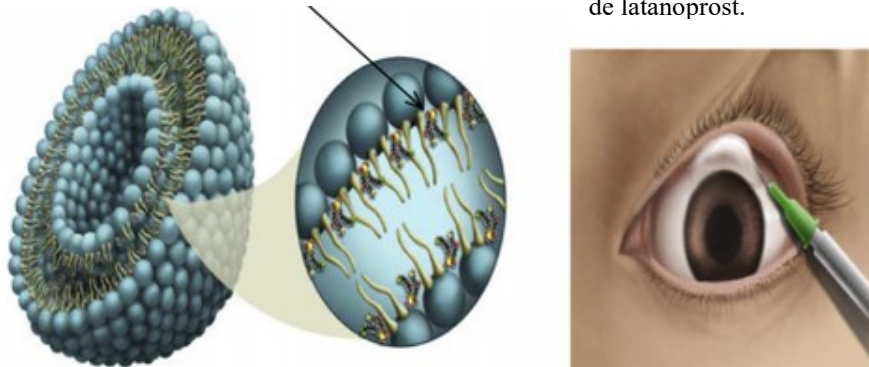


Figura 20. Instilación por inyección subconjuntival de nanopartículas portadoras de Latanoprost liposomal. Tratamiento contra el aumento de la PIO durante 3 meses.

Fuente: Venkatraman Subbu, “Has nanomedicine live up to its promise” Singapore, 2014.

Debido a la dificultad de adherencia terapéutica al tratamiento con gotas oftálmicas por parte de los pacientes, se desarrolló (Jayaganesh V Natarajan, Septiembre, 2011) un sistema **nanotransportador de Latanoprost**, basado en liposomas, el cual contiene en su interior el fármaco que es liberado lentamente durante 3 a 4 meses, minimizando así los efectos secundarios. Se comparó la administración tópica del colirio ocular de formulación de Latanoprost Liposomal con la administración diaria convencional de gotas oftálmicas de Latanoprost obteniéndose un efecto reductor de la PIO mantenida durante 50 días con el sistema de **Latanoprost liposomal**, sin observación de toxicidad o inflamación localizada.

6.2 CATARATA

El cristalino es una estructura biconvexa, avascular y transparente que está incluida en una cápsula. La cápsula es la responsable de moldear el contenido del cristalino durante la acomodación. Un anillo de fibras zonulares que se inserta en la región ecuatorial mantiene suspendido el cristalino del cuerpo ciliar. El cristalino es una estructura que crece durante la vida, normalmente es transparente, cualquier opacidad congénita adquirida en la cápsula o el contenido del cristalino independientemente de su efecto sobre la visión, es una **catarata**. (Kanski J.Jack)

La cirugía es actualmente el único tratamiento disponible para las cataratas. Consiste en su extracción y la inserción de una lente intraocular (**LIO**), esta técnica ha ido mejorando con el paso de los años, obteniéndose una reducción del astigmatismo inducido quirúrgicamente y un periodo de cicatrización corto. A pesar de ello, nos encontramos ante otras complicaciones a las cuales la nanotecnología pretende hacer frente.

La opacificación capsular es la complicación principal después de una cirugía de catarata, el tratamiento consiste en eliminar los restos residuales. Se han realizado estudios, para encontrar un sistema ideal, capaz de transportar el fármaco para la prevención de la opacificación, y se obtuvo el **transportador lipídico**, el cual se carga con **Genestein**²⁴ (Cetinel Sibel, Noviembre, 2015)

Por otro lado, las incisiones realizadas en la cornea después de una cirugía, comporta complicaciones como: infecciones y cicatrices corneales. En la figura 21, se representan las diferentes capas de la cornea donde observamos la administración de un hidrogel basado en dendrímeros. Los adhesivos contenidos en el hidrogel se adhieren en toda el área de la herida, creando una sutura que permite el crecimiento celular y regeneración del tejido.

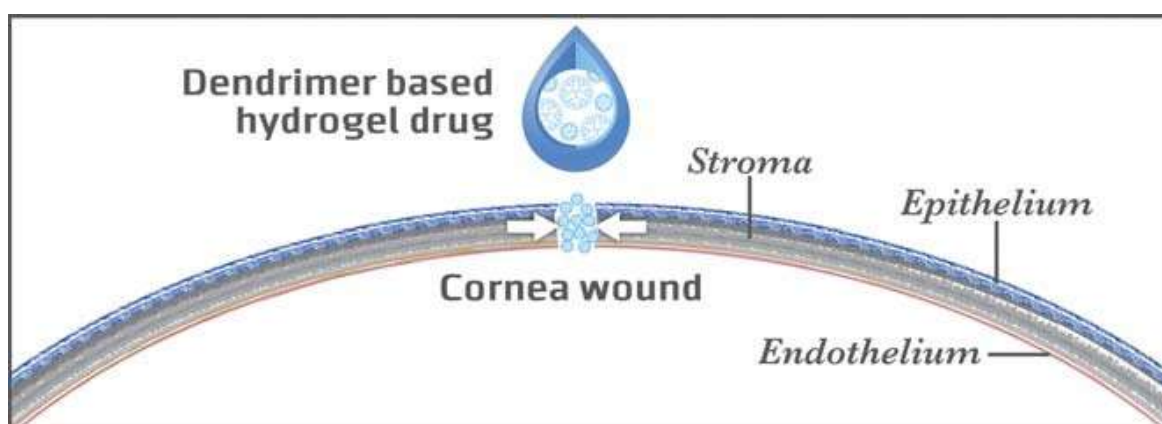


Figura 21. Fármaco de hidrogel a base de dendrímero como capa protectora

Fuente: Cetinel Sibel and Montemagno Carlo, "Nanotechnology for the prevention and treatment of cataract" *Asia Pacific Journal of Ophthalmology*, Vol, 4 N°6, November, 2015



6.3 DEGENERACIÓN MACULAR

La degeneración macular es una enfermedad crónica, usualmente asociada a la edad (DMAE), ocasionada por degeneración, daños o deterioro de la mácula y la zona central de la retina que es la que tiene mayor poder de discriminación visual,

Existen dos tipos de DMAE: la húmeda o neovascular y la seca o atrófica. Se observa la formación de nuevos vasos sanguíneos anormales (Angiogénesis) y la aparición de Drusas en la posterior del ojo, respectivamente. La estrategia preventiva trata de recuperar el equilibrio entre sustancias oxidantes y antioxidantes.

El tratamiento para la DMAE húmeda, consiste en actuar sobre la Angiogénesis, a partir de terapia **Anti-VEGF** o Anti-Antigénicos. El VEGF²⁵ (el factor de vasopermeabilidad o factor de proliferación vascular) y sus receptores se conocen como los principales reguladores de las células endoteliales y de la formación de vasos sanguíneos. La función de los Anti-VEGF, es **promover la regresión neovascular mediante el bloqueo total o específico del VEGF** (Benlloch Fornés, Josefa Isabel, Octubre, 2017)

Los fármacos utilizados para bloquear estos receptores son: **Macugen (pegaptanib)**, **Avastin (bevacizumab)**, **Lucentis (ranibizumab)** y **Eylea (aflibercept)**[Figura 23]. En la tabla 2 se muestra una comparativa de los fármacos más relevantes y en la figura 22 la imagen comercial de los principales fármacos.

El **Pegaptanib**, es un oligonucleótido de ARN de 28 bases unido a dos cadenas de polietilenglicol (PEG) ramificadas. Presenta una alta afinidad y especificidad sobre el factor VEGF-A. Las cadenas de PEG aumentan la vida media del fármaco en el vítreo. Funciona como un **aptámero**, uniéndose al VEGF-165, lo que impide que este interaccione con los receptores de superficie del VEG de las células endoteliales vasculares [FOOT. Grau en Òptica y Optometria. DMAE. Farmacología ocular, 2015]

Por otro lado el **Bevacizumab**, es un anticuerpo monoclonal entero. Se une con elevada afinidad a todas las isoformas del VEGF, bloqueando la unión de ésta a sus receptores biológicos, presentes en la superficie de las células endoteliales vasculares. A diferencia de fármaco Macugen, el Avastin (Bevacizumab) no está aprobado para uso intraocular en DMAE.



Figura 22. Lucentis y Avastin (idénticamente eficaces) y Eylea

Fuente: <https://argaali522.wordpress.com>

Fuente: <http://oftalmologia.bayer.es/es/acerca-de-eylea/inyecciones-intravitreas/>

Tabla 2. Comparativa de **Lucentis** y **Eylea**. Fármacos más utilizados contra la angiogénesis.

LUCENTIS (Ranibizumab)	EYLEA (Aflibercept)
Características	Características
Concentraciones séricas de ranibizumab bajas.	Mayor afinidad y amplia actividad antiangiogénica
Se une a VEGF-A	Estrecha unión al VEGF-A,B y PlGF
Dosificación biomensual y segura: dosis de 0.05 ml cada mes durante 3 meses consecutivos, después de las 3 primeras administraciones.	Mayor espació en la dosificación: una inyección mensual de 2 mg, para las 3 primeras dosis, seguido de una inyección cada dos meses
Disminución de la carga intravítrea para evitar la administración mensual del fármaco.	No necesita monitorización entre inyecciones Administración con menor frecuencia en función de la respuesta del tratamiento.
Inyección intravítrea	Inyección intravítrea
Vida media del fármaco 7,1 días	Vida media del fármaco 4,75 días
Duración del efecto: 80 días	Duración del efecto 30 días.

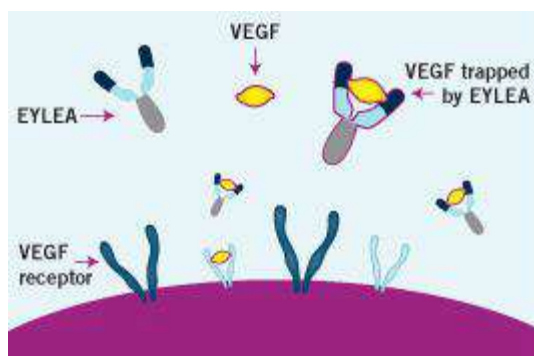


Figura 23. Captura de VEGF por Eylea
<http://slideplayer.com/slide/6072663/>



7. CONCLUSIONES

Aunque la introducción de la nanotecnología ha supuesto un enorme avance en la evolución de sistemas portadores de fármacos que permiten optimizar los recursos y solucionar los problemas, aún queda mucho realizar. Se debe seguir investigando en la producción de nuevos materiales especialmente polímeros que respondan a estímulos a través de los cuales se puedan orientar hacia la diana terapéutica y liberar el fármaco de acuerdo con las finalidades terapéuticas deseadas.

Los liposomas, micelas y nanopartículas poliméricas han sido ampliamente estudiados ya que poseen las características más adecuadas para la encapsulación de fármacos, genes y agentes de contraste. En el caso de los liposomas, estas vesículas tienen tendencia a ligarse a determinados tejidos y células, cualidad que se puede utilizar para incrementar al máximo la eficacia terapéutica del fármaco administrado y reducir al mínimo los efectos sistémicos no deseados.

Los dendrímeros, también son estructuras prometedoras, la capacidad de modificar su superficie, les otorga diversas propiedades y funcionalidades

Los liposomas se han aplicado en pruebas *in vitro* e *in vivo*. Como sistemas de transporte y liberación de fármacos, se han estudiado en casi todas las vías de administración. Por vía oftálmica, se ha podido comprobar (SEIJO 1990) que la carga de superficie influye en la penetración a través del epitelio corneal: los que tienen carga positiva son los que mejor penetran. Su vectorización posibilita un aporte de principio activo a los tejidos oculares y un incremento del tiempo de contacto del fármaco con la córnea.

Por otra parte los nanotubos de carbono son un ejemplo de verdadera nanotecnología, ya que poseen diámetros nanométricos, pudiendo ser manipulados física y químicamente. Para ello se debe comprender bien sus propiedades, siendo la solubilidad una de las más importantes.

La acción de los fármacos tópicos oculares se ve condicionada por la naturaleza del principio activo (propiedades físico-químicas, estructura química, peso molecular) y la forma farmacéutica (colirio, pomada oftálmica, baño ocular)

En definitiva, estamos ante sistemas portadores basados en nanomateriales; recubrimientos poliméricos, encapsulación en liposomas, complejos de inducción con ciclodextrina y la píldora inteligente. Esta última es de la cual tenemos mucha menos información. Así mismo, consideramos que los polímeros PEG, PLGA, tendrán un papel importante en el futuro para el desarrollo de nuevos sistemas y la mejora de los existentes.



8. GLOSARIO

1. Biodisponibilidad: Es el parámetro que cuantifica la absorción. La biodisponibilidad se puede calcular en magnitud o en velocidad.

2. PIO: presión intraocular.

3. Émbolo: Es una masa sólida, líquida o gaseosa que se libera dentro de los vasos y es transportada por la sangre a un lugar distinto del punto de origen. Se trata de un trombo desprendido.

4. Trombo: Es la formación de un coágulo dentro del vaso sanguíneo.

5. Neovascularización ocular: Es el crecimiento de vasos sanguíneos en la córnea, que normalmente carece de vasos sanguíneos, debido a la falta de oxígeno corneal o hipoxia.

6. Vitreorretinopatía proliferativa: es una enfermedad debida a la proliferación de células retinianas, sobre todo el epitelio pigmentario de la retina y de células gliales, dentro del humor acuoso.

7. Terapia génica: terapia basada en la introducción de un determinado gen o de una determinada secuencia oligonucleótida con la finalidad de modificar genéticamente una célula defectuosa para que pueda desempeñar su función normal en el organismo.

8. Fulleren (Fullereno): formado por 60 átomos (C₆₀) es una molécula compuesta por carbono que puede adoptar una forma geométrica que recuerda a una esfera, un elipsoide, un tubo (llamado nanotubo) o un anillo. Son similares al grafito. Es un material lipofílico, pudiendo ser altamente tóxico.

9. Grafeno: variante del carbono. Está compuesto por átomos de Carbono y enlaces covalentes y por celdas hexagonales. Presentan una buena conductividad térmica y eléctrica, alta resistencia, entre otras.

10. Enfermedades neurodegenerativas: Son enfermedades que se debe a la muerte progresiva de neuronas en diferentes regiones del sistema nervioso. Se trata de enfermedades genéticas, pueden afectar al equilibrio, movimiento, a la respiración, etc. Son irreversibles, por lo que el tratamiento, se centra en ralentizar el deterioro cognitivo y funcional.

11. RMI (Imagen por resonancia magnética): Permite diferenciar tejidos patológicos de fisiológicos por su composición a nivel molecular. Su principal ventaja: es que es un método no invasivo que produce imágenes de resolución cercana a la microscópica .

12. Dextrano: polisacárido complejo ramificado por numerosas moléculas de glucosa.

13. PVA (polivinilacetato o acetato polivinilo): es un polímero.



14. PEG (polietilenglicol): Polímero hidrofílico que estabiliza de forma muy eficiente en medio acuoso. Aumenta considerablemente la semivida en circulación por evitar la opsonización. Puede combinarse con silanos o añadir grupos carboxilos y aminos que favorezcan la posterior funcionalización.

15. Microemulsiones: se definen como dispersiones líquidas transparentes de agua en aceite. Con tamaño entre 10-200 nm.

16. Emulsificación: proceso en el que se preparan las emulsiones. Una emulsión es una mezcla de dos líquidos inmiscibles, sin llegar a ser del todo homogéneas.

17. Receptor de Folato: Se trata de ácido fólico, que es una vitamina hidrosoluble, necesaria para la replicación del ADN, su deficiencia puede afectar a las células de la médula ósea.

18. Anticuerpos monoclonales: proteínas de tipo IgG.

19. Aptámeros: son macromoléculas que contiene una cadena única de ADN o ARN, capaces de reconocer varios tipos de moléculas diana como proteínas de membrana.

20. Péptido intestinal vasoactivo.VIP: es un neuropéptido de 28 aminoácidos glucagón-secretina, que se distribuye por el sistema central y periférico. Se encuentran 5 veces más en las células tumorales del cáncer de mama.

21. Bioadhesión: es el proceso mediante el cual las macromoléculas sintéticas y naturales (biológicas) se adhieren a las superficies de la mucosa del cuerpo.

22. AZM (Acetozalamida): Es un potente y reversible inhibidor de la anhidrasa carbonica. Es muy poco soluble en agua y posee una baja permeabilidad. No se metaboliza y el 90% es excretado vía renal. Se distribuye por todo el organismo, por lo que puede llegar a producir números efectos adversos. Es un fármaco eficaz en la disminución de la PIO.

23. Timolol: solución que se utiliza para tratar el glaucoma. Pertenece al grupo de medicamentos llamados Bloqueadores Beta, actúan disminuyendo la presión del ojo.

24. Genestein: fármaco que actúa en el tratamiento contra la catarata.

25. VEGF (factor de vasopermeabilidad o factor de proliferación vascular): pertenece a la familia de proteínas que actúan como ligandos de la familia de receptores endoteliales vasculares del VEGFR: los tipos VEGFR-1 y VEGFR-2 se encuentran expresados en la pared vascular. La unión del factor VEGF a sus receptores VEGFR provoca una serie de señales que estimulan la proliferación de las células del endotelio vascular, es decir, se estimula la Angiogénesis.



9. ANEXO

Artículo 1

European HINAMOX project analyses health impact of nanoparticles

(*Nanowerk News*) CIC biomaGUNE is researching the possible impact on health of metal oxide nanoparticles, such as those of zinc, cerium, titanium and iron. These nanoparticles have numerous practical applications and are present in commercial products as varied as sun creams, protection agents for ultraviolet rays, fuel mixtures, paints, anti-electrostatic coatings and electronic circuits.

These microscopic particles are made up of metal ions the concentration in living organisms of which is normally low. The incorporation of nanoparticles that can eventually degrade within the organism can increase the concentration of these ions. Currently it is unknown how it will affect biochemical processes both at cell level and at the level of the organism itself.

The research is being carried out within the framework of the European HINAMOX (Health Impact of Engineered Metal and Metal Oxide Nanoparticles: Response, Bioimaging and Distribution at Cellular and Body Level) project, Research work has just begun this October and is being led by CIC biomaGUNE until the end of the project, anticipated to be for the end of 2012. One of the main objectives of the Basque centre is bringing basic scientific research closer to the eventual needs of the technological and industrial development of the Basque Country. From this new lines of research are initiated, such as HINAMOX, closely related to the social aspects of technological development. Knowledge about the effect of nanoparticles and nanomaterials on health is an essential step prior to the marketing and widespread use of nanotechnology-based products.

Taking part in the HINAMOX project are a number of academic institutions and research centres from various European countries, as well as from Mexico and China. The idea of the participation of these countries is to provide the project with a global dimension that could be beneficial for the European nanotechnology industry.

With the financing of the 2.3 million euros obtained from the “Health, Safety and Environmental Impact” Call, within the VII Framework Programme of the European Union, HINAMOX is organised around a series of research work packages amongst which is the manufacture of nanoparticles, their marking with fluorescent and radioactive tracers, the physiochemical characterisation of manufactured nanoparticles and of those on the market, studies of their concentration and distribution at cell and organism levels, the study of immune response and of exposition to these nanoparticles and, finally, a final risk evaluation.

10. BIBLIOGRAFÍA

10.1 Referencias

1. Al-Qadi Sonia, Carmen Remuñán Lopez, “Nanopartículas metálicas: oro”. Real Academia Nacional de Farmacia. España.
2. Athanassios Giamoukakis, Georgios Labiris, Haris Sideroudi, Zinovia Tsimali, Nefeli Kousospyrou, Konstantinos Avgoustakis, Vassilios kozobolis. “Biodegradable nanoparticles for controlled subconjunctival delivery of latanoprost acid: In vitro and in vivo evaluation. Preliminary results”. *Experimental Eye Research*, Volume 112, July 2013.
3. Benlloch Fornés, Josefa Isabel, “Influencia del tratamiento de los anti-VEGFS en DMAE” *Gaceta*, Octubre 2017.
4. Camacho Noelia “Presente y Futuro de los nanotubos de carbono”, *MoleOla*, N°6. *Revista Química*. Universidad Pablo de Olavide, ISSN 2173-0903. Junio, 2012.
5. Cetinel Sibel and Montemagno Carlo, “Nanotechnology for the prevention and treatment of cataract”, *Asia-Pacífic Journal of Ophthalmology*, Vol.4, nº 6, Noviembre, 2015.
6. Domínguez D. Elisa Mº, “Nanodiamonds”, *Revista Química*, *Moleola*, Junio 2012.
7. Edelhauser Henry F, Robinson Michael R, “Ophtalmic drug delivery systems for the treatment of retinal diseases: basic research to clinical applications” *The ARVO*, 2009.
8. Freitas Jr, Robert A, JD. “What is nanomedicine?” *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, 2005.
9. Garcia Jimeno, Sonia “Nanopartículas magnéticas para aplicaciones biomédicas” *Universitat de Barcelona*, 2012.
10. García López Dr. María Luisa, “Nuevas estrategias en administración ocular de fármacos” *Discurs en el acto de recepció de la Academia*, Julio, 2002.
11. Gooch Nathan, Molokhia Sarah A, Condie Russell, Michael Burr Randon, Archer Bonnie, Ambati Balamurali K and Wirostko Barbara, “Ocular Drug Delivery for Glaucoma Management” *Pharmaceutics*, ISSN 1999-4923, Marzo, 2012.
12. Gref R, Minamitake Y., Peracchia M. T., Trubetskoy V., Torchilin V., Langerll R. (1994). “Biodegradable long-circulating polymeric nanospheres”. *Science*, vol. 263, 1600.



13. Gregoriadis G., Florence A. T. (1993). "Liposomes in drug delivery: Clinical, diagnostic and ophthalmic potential". *Drugs*, vol. 45,
14. González-Fernandez, A, Peleteiro Olmedo, M, Lozano Fernández, T, Simón Vázquez, R y Díaz Freitas, B, " Nanotecnología y sistema inmunitario", Red de Inmunoterapia, Universidad de Vigo, Mayo, 2014.
15. Gonzalo Teresa y M^o Ángeles Muñoz-Fernández, "Dendrímeros y sus aplicaciones biomédicas", Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, 2009.
16. Horcajada P., Serre C., Vallet-Reg M., Sebban M., Taulelle F., Frey G. (2006). "Metal–orgànic frameworks as efficient materials for drug delivery". *Angewandte Chemie International Edition*, vol. 45, 5974
17. Hsom-Hui Shen, Elsa C Chan, Jia Hui Lee, You-Shen Bee, Tsung-Wu Lin, Gregory J Dusting, Guel-Sheung Liu " Nanocarriers for tretment of ocular neovascularization in the back of the eye: new vehicles for ophthalmic drug delivery" Department of Microbiology, University Clayton Melbourne, Australia, 2015.
18. Hsin-Hui Shen, Guei-Sheung Liu, "Nanocarriers for treatment of ocular neovascularization in the back of the eye: new vehicles for opththalmic drug delivery", Future Medicine, Nanomedicine (Lond), ISSN 1743-5889, 2015.
19. J. M. Suñé-Pou, J.M.Suñé-Negre."Estrategias para la vectorización de fármacos mediante nanotecnología". El Farmacéutico. Hospitales, 2016.
20. J. M. Suñé Negre, "Nuevas Aportaciones Galénicas a las Formas de Administración", Ferrer Grupo, Barcelona, España, 2000, pp. 41-47.
21. Jayaganesh V Natarajan, Marcus Ang, Anastasia Darwitan, Sujay Chattopadhyay, Tina T Wong, Subbu S Venkatraman " Nanomedicine for glaucoma:liposomes provide sustained release of latanoprost in the eye". International Journal of Nanomedicine, Enero 2012.
22. Jayaganesh V Natarajan, Marcus Ang, Anastasia Darwitan, Sujay Chattopadhyay, Tina T Wong, Subbu S Venkatraman "Sustained release of an Anti-glaucoma drug: Demonstration os efficacy of a liposomal formulation in the rabbit eye", Singapore, Septiembre 2011.
23. Jayavaganesh V Natarajan, Darwitan A, Barathi VA, Ang M, Htoon HM, Boey F, Tam KC, Wong TT, Venkatraman SS. " Sustained drug release in nanomedicine: a long-acting nanocarrier based formulation for glaucoma". ACS Nano, 6 January, 2014.
24. K. V Purtov, A.I, Petunin, A.E. Burov, A. P. Puzyr, V. S. Bondar. " Nanodiamonds as carriers for address delivery of biologically active substances". Nano Express. January 2010.

25. Kanski J. Jack. “Oftalmología Clínica”, Instituto Clínico-Quirúrgico de Oftalmología, Universidad del País Vasco.
26. Llabot, Juan, D. Palma, Santiago, Allemandi, Daniel Nanopartículas poliméricas sólidas” Farmacotecnia, Junio, 2008.
27. Llinàs, Maria.C; Sánchez Garcia, David, “Nanopartículas de sílice: preparación y aplicaciones en biomedicina”. Afinidad. 2014, vol 71.
22. Loera Serna Sandra, Ruiz Angeles Jazmín, Flores Moreno Jorge y Soto Portas Lídice, “Protegiendo fármacos con nanomateriales inteligentes”, Mundo Nano, Vol.5, Nº 1, Enero- Junio, 2012.
23. Magallón Dr. Santiago Andrés, “Farmacoterapia ocular. Presente y Futuro” Academia de Farmacia “Reino de Aragón, Febrero, 2014.
24. Martínez, Gerardo, Gómez Marián A.” Ciclodextrinas: complejos de inclusión con polímeros” Revista Iberoamericana de Polímeros, Mayo, 2007.
25. Mora Raimundo Patricia, “Nanopartículas de sílice mesoporosa para aplicaciones biomédicas” Facultad de Farmacia. Universidad Complutense. Junio 2016.
26. Nathan Gooch, Sarah A. Molokhia, Russell Condie, Randon Michael Burr, Bonnie Archer, Balamurali K. Ambati and Barbara Wirostko. “Ocular drug delivery for glaucoma management”. Pharmaceutics: ISSN 1999-4923, 8 March 2012.
27. Randeep Kaur, Ildiko Badea, Nanodiamonds as novel nanomateriales for biomedical applications: drug delivert and imaging systems” International Journal of Nanomedicine, Enero, 2013.
28. Reinier Oropesa-Nuñez y Uises J.Jauregui-Haza. Nanoparticles as drug carries:Characteristics and perspectives. Revista Cenic. Ciências biológicas. Noviembre 2012: Figura 10. Página 10
29. Ripal Gaudanal, J. Jwala1, Sai H. S. Boddul1, and Ashim K. Mitra “Recent Perspectives in Ocular Drug Delivery”, July, 2015.
30. Ruiz Briones, Paula. “Nanopartículas magnéticas para tratamiento y diagnóstico de cáncer” Facultad de farmacia. Universidad Complutense. Junio 2016.

31. Sahoo, S.K., PhD, S.Parveen, Ms, J.J. Panda, Ms, “The present and future of nanotechnology in human health care”, Institute of life sciences, Nanomedicine Laboratory, Orissa, India. ELSEVIER, November 2006.
32. Tártara Luis Ignacio, “Efecto del sistema portador sobre la biodisponibilidad intraocular de fármacos”, Universidad Nacional de Córdoba (República Argentina). Facultad de Ciencias Médicas, 2013.
33. Vadym N.Mochalin, Olga Shenderova, Dean Ho and Yury Gosgotsi. The properties and applications of nanodiamonds. Nature Nanotechnology, 18 December, 2011 [Figura 8]
34. Vega Bladimir, Del Arco Margarita, Martín Cristina, Nanopartículas Magnéticas de óxido de hierro como matrices de liberación controlada” FarmaJournal, vol, 1, nº1, 2016.
35. Venkatraman Subbu, “Has nanomedicine live up to its promise”, Nanyang Technological University, Singapore, Agosto, 2014.
36. Yareli Rojas-Aguirre-Karina Aguado-Castrejón e Israel González Mendez. “La nanomedicina y los sistemas de liberación de fármacos: La revolución de la terapia contra el cáncer”. Educación Química, 2016.
37. Ying Zhu, Jing Li, Wenxin Li, Yu Zhang, Xiaofeng Yang, Nan Chen, Yanhong Sun, Yun Zhao, Chunhai fan, Quing Huang. “The biocompatibility of Nanodiamonds and their application in drug delivery systems”. Theranostics, 7 March 2012

10.2 Webgrafía

- Kit para detección de nanopartículas: <http://www.nanotecnologia.cl/kit-para-deteccion-de-nanoparticulas/>
- Nanotechnology's role in HIV AIDS treatment: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2861897/>
- Portal de Recerca de les Universitats de Catalunya. <https://portalrecerca.csuc.cat/>
- Obtención de publicaciones. <https://clinicaltrials.gov>
- Obtención de documentos de la universidad de Valladolid: <http://uvadoc.uva.es/>
- El mundo de la nanotecnología: <http://elmundodelananotecnologia20162.blogspot.com.es/>
- Información sobre la sobreexposición a nanopartículas. HINAMOX: http://cordis.europa.eu/project/rcn/92651_en.html/